

**Funktionelle transkranielle Dopplersonographie und
Wada-Test zur Lateralisierung der Sprachfunktionen bei
Patienten mit fokalen Epilepsien**

Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Psychologie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Anja Haag
aus Düsseldorf-Monheim

Marburg/Lahn 2008

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation
am 01.02.08 angenommen.

Erstgutachter:
Professor Dr. Winfried Rief
(Fachbereich Psychologie)

Zweitgutachter:
Professor Dr. Felix Rosenow
(Fachbereich Medizin)

Tag der mündlichen Prüfung am 17.04.2008

Danksagung

Ich danke allen Patientinnen, Patienten und Probanden für ihre nicht selbstverständliche Bereitschaft, an unseren Studien teilzunehmen.

Ich danke meinem Doktorvater Professor Dr. Winfried Rief für die Betreuung der Arbeit und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Ich danke PD Dr. Susanne Knake, Professor Dr. Felix Rosenow und Professor Dr. Hajo Hamer für die Möglichkeit, mich an der klinischen Forschung am Epilepsiezentrum Marburg aktiv zu beteiligen, und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Epileptologie für die sehr schätzenswerte kollegiale Zusammenarbeit.

Ich danke Professor Dr. Axel Schumann-Luck und Dr. Bernd Kundermann für ihre Zeit, die wertvollen Anmerkungen und die kritische Diskussion sowie Sebastian Bauer und Dr. Adam Strzelczyk für ihre hilfreiche Unterstützung bei der Prüfungsvorbereitung.

Ich danke PD Dr. Dr. Ullrich Hemmeter für seine Unterstützung meines beruflichen und wissenschaftlichen Werdegangs.

Ich danke Natalie Zindel und Angela Kampe für ihre unermüdliche Unterstützung in wirklich allen Lebenslagen.

Ich danke meinen Eltern für ihre beständige Zuversicht in meine Fähigkeiten.

Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation „*Funktionelle transkranielle Doppler-sonographie und Wada-Test zur Lateralisierung der Sprachfunktionen bei Patienten mit fokalen Epilepsien*“ selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

(Ort / Datum)

Unterschrift

*Preoperative evaluation for epilepsy surgery
not only has to consider what to take out
but also what to leave in. (Ron Lesser)*

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Liste themenrelevanter Publikationen der Verfasserin | 8 |
| 2. Einleitung | 9 |
| 3. Prächirurgische Epilepsiediagnostik | 9 |
| 4. Neuropsychologischer Outcome nach epilepsiechirurgischer Therapie | 11 |
| 4.1 Temporallappenepilepsie (TLE) | 12 |
| 4.2 Frontallappenepilepsie (FLE) | 14 |
| 4.3 andere fokale Epilepsiesyndrome | 15 |
| 5. Sprachlateralisierung und Neuroplastizität in Abhängigkeit von Händigkeit, Geschlecht und Hirnschädigung | 16 |
| 6. Der Wada-Test als Goldstandard zur Sprach- und Gedächtnislateralisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik | 18 |
| 7. Non-invasive Bildgebungsverfahren zur Sprachlateralisierung als Alternative zum Wada-Test | 21 |
| 7.1 Funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) | 22 |
| 7.1.1 Standardparadigma zur Sprachlateralisierung | 23 |
| 7.1.2 Datenauswertung und Berechnung des Lateralitätsindex | 24 |
| 7.1.3 Methodische Bewertung der fTCD | 26 |
| 8. Studienskizzierungen | 28 |
| 8.1 Umfrage zur Wada-Test Praxis | 28 |
| 8.2 Vergleichstudie zur Sprachdominanzbestimmung mit fTCD und Wada-Test | 30 |
| 8.3 Fallbericht „Atypische Sprachdominanz“ | 30 |
| 8.4 Sprachdominanz bei Patienten mit linksseitiger TLE | 32 |
| 9. Ausblick | 33 |
| 10. Zusammenfassung | 35 |
| 11. Literaturverzeichnis | 36 |
| Anhang: Nachdrucke der Publikationen | |

1. Liste themenrelevanter Publikationen der Verfasserin

Haag, A., Knake, S., Hamer, H.M., Boesebeck, F., Freitag, H., Schulz, R., Baum, P., Helmstaedter, C., Wellmer, J., Urbach, H., Hopp, P., Mayer, T., Hufnagel, A., Jokeit, H., Lerche, H., Uttner, I., Meencke, H.-J., Meierkord, H., Pauli, E., Runge, U., Saar, J., Trinka, E., Benke, T., Vulliemoz, S., Wiegand, G., Stephani, U., Wieser, H.G., Rating, D., Werhahn, K., Noachtar, S., Schulze-Bonhage, A., Wagner, K., Alpherts, W.C.J., van Emde Boas, W. & Rosenow, F. (2008). The Wada-Test in Austrian, Dutch, German and Swiss Epilepsy Centers from 2000 to 2005 - a review of 1421 procedures. *Epilepsy & Behavior*, in press

Anteil: 70%

Haag, A., Preibisch, C., Sure, U., Knake, S., Heinze, S., Krakow, K., Rosenow, F. & Hamer, H.M. (2006). Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography. *Epilepsy and Behavior*, 8 (1), 336-340.

Anteil: 60%

Knake, S., Haag, A., Pilgramm, G., Dittmer, C., Reis, J., Assmann, H., Oertel, W.H., Rosenow, F. & Hamer, H.M. (2006). Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: a functional transcranial Doppler sonography study of brain plasticity. *Epilepsy and Behavior*, 9 (2), 345-348.

Anteil: 40%

Knake, S., Haag, A., Hamer, H.M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel, W.H. & Rosenow, F. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*, 19 (3), 1228-1232.

Anteil: 40%

2. Einleitung

Diese Arbeit befasst sich mit zwei Verfahren zur Bestimmung der individuellen Sprachdominanz bei Patienten mit fokalen Epilepsien. Ihr liegen vier Studien zugrunde, die unter Beteiligung der Verfasserin durchgeführt und publiziert wurden.

Die Kenntnis der Sprachdominanz eines Patienten ist vor operativen Eingriffen am Gehirn von essentieller Bedeutung. Ihre Bestimmung ist daher Standard in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Eine der in die Arbeit eingebrachten Studien befasste sich im Rahmen einer Umfrage an Epilepsiezentren mit der aktuellen Rolle des Wada-Tests, einem invasiven Verfahren, das trotz methodischer Kritik als Goldstandard in der prächirurgischen Diagnostik gilt und gegenwärtig in den meisten Epilepsiezentren zur Bestimmung der Sprachdominanz aber auch zur Bestimmung der Gedächtnisdominanz angewendet wird.

Die weiteren eingebrachten Studien evaluierten die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) zur Sprachdominanzbestimmung als potentielle nicht invasive Alternative zum Wada-Test und als Instrument zur Bearbeitung epileptologischer Forschungsfragen.

Im Folgenden werden zunächst die wesentlichen Ziele der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und neuropsychologische Aspekte der Epilepsiechirurgie dargestellt. Bezüglich der Hemisphärendominanz für die Sprachfunktionen werden Studien an Gesunden und an Patienten mit Hirnläsionen beschrieben, die verschiedene mit der Sprachdominanz assoziierte Merkmale (z.B. die Händigkeit) identifizieren konnten. Des Weiteren werden die verwendeten Methoden „Wada-Test“ und „fTCD“ in Zusammenschau mit anderen Bildgebungsverfahren erörtert.

Abschließend erfolgt eine Skizzierung der eingebrachten Studien mit Fokus auf die Ergebnisse und ihre Bedeutung für die epileptologische Forschung.

3. Prächirurgische Epilepsiediagnostik

Epilepsie ist über die gesamte Lebensspanne einer der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen. Etwa 1% der Bevölkerung leidet an einer Epilepsie (Stefan, 1999). Epilepsie führt oft zu erheblichen Einschränkungen der Alltagsfunktionalität und der Lebensqualität und ist zudem nicht selten mit einer gesellschaftlichen Stigmatisierung der Betroffenen verbunden, die sich auf die Schulausbildung, die berufliche Integration und damit auf den sozioökonomischen Status auswirken kann.

Bei etwa 20% der Epilepsiepatienten kann durch eine medikamentöse Therapie keine zufriedenstellende Anfallskontrolle erzielt werden (Shorvon, 1996). Ein überwiegender Teil dieser medikamentös therapierefraktären Patienten leidet an einer fokalen Epilepsie. Bei dieser Epilepsieform liegt im Gegensatz zu den im Allgemeinen genetisch bedingten idiopathisch generalisierten Epilepsien keine Übererregbarkeit des gesamten Kortex vor. Das Anfallsgeschehen geht vielmehr von einer bestimmten Hirnregion aus. Die epileptische Aktivität kann sich im Folgenden auf eine Hirnregion beschränken (Anfälle mit iktalen und / oder postiktalen fokalneurologischen Symptomen) oder sich über den gesamten Cortex ausbreiten, was zu einem sogenannten sekundär generalisierten Anfall führt.

Die Hirnregion, von der die epileptische Aktivität ausgeht, wird als epileptogene Zone bezeichnet. Sie kann in einigen Fällen reseziert werden, wodurch eine deutliche Besserung der Anfallssituation oder je nach Syndrom in 30 bis 80 Prozent der Fälle sogar Anfallsfreiheit erreicht werden kann (Télez-Zenteno et al., 2005; Dodel et al., 2007). Die Chance für einen Behandlungserfolg ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben dem Epilepsiesyndrom und der zugrundeliegenden Ätiologie entscheidet auch das Resektionsausmaß über den Behandlungserfolg (Rosenow und Lüders, 2001). Eine längere Erkrankungsdauer sowie eine geringe Intelligenzleistung vermindern die Chance auf postoperative Anfallsfreiheit. Für die Temporallappenepilepsie mit Hippocampussklerose erwies sich zusätzlich das Auftreten sekundär generalisierter Anfälle als prognostisch ungünstig (Janszky et al., 2005).

Das Resektionsausmaß richtet sich nach der strukturellen Läsion, aber auch nach der Lokalisation des epileptogenen Focus bzw. seiner Nähe zu funktionstragenden Kortexarealen. Zur Einschätzung des Resektionserfolges und des Operationsrisikos ist daher eine umfassende prächirurgische Diagnostik notwendig. Per Video-EEG-Monitoring soll der epileptogene Focus durch parallele Analyse der Anfallssemiologie und der epilepsietypischen Potentiale (ETP) in der Elektroencephalographie (EEG) möglichst genau lokalisiert und weitere epileptogene Foci ausgeschlossen werden (Engel et al., 1981; Rosenow et al., 2001; Rosenow und Lüders, 2001). Die epileptogene Zone ist idealerweise einer strukturellen bildmorphologisch (z.B. mittels Magnetresonanztomographie; MRT) dazustellenden Pathologie zuzuordnen. Demgegenüber müssen funktionell intakte Hirnareale bestimmt werden, die bei der Resektion auszusparen sind.

Dies geschieht mittels neuropsychologischer Diagnostik und funktioneller Bildgebung (Kubu et al., 2004).

4. Neuropsychologischer Outcome nach epilepsiechirurgischer Therapie

Bei epilepsiechirurgischen Eingriffen kann es in Abhängigkeit von Ort und Ausmaß der Resektion zur Entfernung oder Diskonnektion funktionell intakten Hirngewebes und infolge dessen zu operationsinduzierten kognitiven Leistungseinbußen oder Verhaltensänderungen kommen. Diese können zu einer relevanten Verschlechterung der Alltagsfunktionalität des Patienten führen, sodass die Lebensqualität auch trotz einer Verbesserung der Anfallssituation oder sogar postoperativer Anfallsfreiheit letztlich nicht verbessert wird. Insbesondere bei elektiven epilepsiechirurgischen Eingriffen, bei denen sich die Indikationsstellung allein aus der Epilepsieerkrankung ergibt (z.B. bei benignen, nicht wachsenden Tumoren), hat die Vermeidung postoperativer Funktionsdefizite eine außerordentliche Bedeutung. Hierfür ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen Abwägung auch unter neuropsychologischen Gesichtspunkten notwendig, um den Patienten im Hinblick auf eine Operationsentscheidung entsprechend beraten zu können.

Die Einschätzung des Risikos für postoperative funktionelle Defizite erfolgt interdisziplinär. Als Grundlage für die Risikoabschätzung dienen allgemeine Kenntnisse der Funktionslokalisation im menschlichen Gehirn bzw. je nach Syndrom Erfahrungen über den Verlauf nach operativer Therapie. Individuelle Gegebenheiten, wie die Anfallsituation aber auch berufliche Anforderungen, der präoperativ erhobene neuropsychologische Leistungsstatus und die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsverfahren fließen in die Risikoabschätzung mit ein.

Bei einer Operationsentscheidung ist letztlich aber auch bedeutsam, wie der kognitive Verlauf unter Fortführung der konservativen Therapie zu erwarten wäre. Ein längere Erkrankungsdauer und häufiger auftretende sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle sind hierbei negative Prädiktoren für die kognitive Leistungsfähigkeit im Erkrankungsverlauf, sodass eine Verschlechterung des Leistungsstatus insbesondere bei fehlender Anfallskontrolle auch unter konservativer Therapie erwartet werden kann (Helmstaedter et al., 2003). Aus neuropsychologischer Perspektive sind epilepsiechirurgische Eingriffe bei jüngeren Patienten für die weitere kognitive Entwicklung daher günstiger als Resektionen bei Älteren. Gleissner und Kollegen (2005) konnten in einer Studie an Patienten mit Temporallappenepilepsie eine bessere Erholung postoperativer

Gedächtniseinbußen bei Kindern gegenüber Erwachsenen nachweisen. Auch hinsichtlich der Aufmerksamkeitsleistungen waren die operierten Kinder den Erwachsenen überlegen. Die Befunde können mit der altersbedingt abnehmenden Neuroplastizität und geistigen Flexibilität erklärt werden und sprechen dafür, einen epilepsiechirurgischen Eingriff bei klarer Indikationsstellung früh durchzuführen.

Je nach Lokalisation des epileptogenen Focus werden bei Patienten mit fokaler Epilepsie unterschiedliche kognitive Leistungsdefizite und andere psychopathologische Auffälligkeiten, z.B. Antriebs- oder Affektstörungen erwartet. Entsprechend ist nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff nicht von einer globalen Leistungsminderung auszugehen, sondern es besteht das Risiko von Einbußen in bestimmten Funktionsbereichen. Die präoperative Bestimmung der sprachdominanten Hemisphäre ist dabei besonders für die Frontallappen- und die Temporallappenepilepsien, bei denen der epileptogene Focus nah an sprachtragenden Kortexarealen liegen kann, bedeutsam. Schon die Anfallssemiologie kann in einigen Fällen erste Hinweise auf die Sprachdominanz eines Patienten liefern. Ist die Sprache während eines Anfalls nicht beeinträchtigt, liegt der Anfallsursprung in mehr als 80% der Fälle in der nicht sprachdominanten Hemisphäre, während er bei postiktal auftretenden aphasischen Symptomen in mehr als 80% der Fälle in der sprachdominanten liegt (Rosenow et al., 2001). Entsprechende Hinweise müssen aber durch die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsverfahren untermauert werden.

Bezüglich der Beschreibung der erwarteten Leistungsdefizite und des postoperativen Verlaufs muss erwähnt werden, dass bei unterschiedlicher Häufigkeit der verschiedenen Epilepsielokalisationen nur für wenige Syndrome, wie z.B. die Temporallappenepilepsie als häufigste fokale Form, Verlaufsstudien mit größeren und hinreichend homogenen Patientenkollektiven vorliegen, weshalb die nachstehende Beschreibung getrennt für die Syndrome erfolgt.

4.1 Temporallappenepilepsie (TLE)

Bei der TLE ist die mesiotemporale Form mit zugrundeliegender Hippocampusklerose als häufigste therapierefraktäre fokale Epilepsieform beschrieben. Der Hippocampus und der mesiotemporale entherorhinale Kortex gelten als wesentliche gedächtnistragende Strukturen (Zola-Morgan und Squire, 1993; Squire und Zola 1996). Entsprechend sind für die mesiale TLE in Abhängigkeit von der betroffenen Hemisphäre

materialspezifische Gedächtnisstörungen beschrieben (Helmstaedter, 2004a). Die deklarativen Gedächtnisleistungen sind reduziert, und hier insbesondere die mittelfristige Behaltensleistung von neu Erlerntem. Daneben sind auch retrograde Gedächtnisstörungen gezeigt worden (Bergin et al., 2000), wobei eine Differenzierung zwischen einer beim Erwerb wirksamen anterograden Gedächtniseinschränkung und eigentlichen retrograden Gedächtnisstörungen aufgrund retrospektiver Querschnittstudien nicht sicher möglich ist.

Gedächtnisdefizite für verbales Material sind für die linksseitige TLE weitaus besser zu objektivieren als figurale Gedächtniseinbußen bei rechtsseitiger TLE (Kubu et al., 2004). Ähnlich konnten postoperative Verschlechterungen für das Verbalgedächtnis nach linksseitiger Resektion weitaus konsistenter nachgewiesen werden als für das Figuralgedächtnis nach rechtsseitiger Resektion (Loring et al., 1995; Gleissner et al., 2004). Die zur Verfügung stehenden standardisierten figuralen Gedächtnistests ermöglichen allerdings üblicherweise eine verbale Beschreibung des Stimulusmaterials, was als Kompensationsstrategie genutzt werden kann. Hierdurch können eigentlich vorliegende figurale Gedächtniseinbußen maskiert werden.

Für das Risiko postoperativer Leistungseinbußen sind bei der TLE neben der Seite der Epilepsie das präoperative Ausgangsniveau und die Einschätzung der funktionellen Integrität contralateraler homologer Strukturen relevant. Prognostisch ungünstig für materialspezifische Gedächtniseinbußen ist ein hohes Ausgangsniveau im Sinne eines Fehlens des erwarteten läSIONskonformen Defizits. Eine eingeschränkte funktionelle Integrität contralateraler mesiotemporaler Strukturen ist prognostisch ungünstig, da sie auf eine geringe funktionelle Reserve oder sogar auf eine bihemisphärische Schädigung mesiotemporaler Strukturen hinweisen kann. Eine Resektion kann dann zu einer operationsinduzierten schwer beeinträchtigenden anterograden Amnesie führen, wie sie für bitemporale Schädigungen bzw. bitemporale Resektionen beschrieben wird. Dies ist nach unilateraler Resektion allerdings mit <1% sehr selten der Fall, weshalb es schwierig ist, mögliche prognostische Faktoren hierfür durch Studien zu belegen (Simkins-Bullock, 2001).

Neben den beschriebenen Gedächtnisfunktionen sind auch Teile der Sprachleistungen und hier insbesondere für das Sprachverständnis relevante semantische Verarbeitungsprozesse und das sogenannte Lexikon lokalisatorisch mit Strukturen des Temporalappens assoziiert (Wernicke: Brodmann Area 42, 22, 40). Der Gyrus temporalis

superior, der Gyrus temporalis posterior und das temporale Operculum konnten mit der auditiven Sprachverarbeitung assoziiert werden (Petersen et al., 1988; Fiez et al., 1996). Der Gyrus temporalis superior scheint zudem eine Rolle bei der Verarbeitung der Syntax zu spielen (Friederici, 2002). Aphasien werden zwar nach mesiotemporalen Resektionen im Bereich der linken Hemisphäre so gut wie nicht beschrieben, vielmehr ist aber relevant, dass bei den Patienten mit linksseitiger TLE eine atypische contralateral zum epileptogenen Focus liegende Sprachdominanz häufiger vorkommt als in der Normalbevölkerung (Knake et al., 2003) und diese auch mit einer korrespondierenden Gedächtnisreorganisation einhergehen kann. Ein solcher Zusammenhang zwischen Sprach- und Gedächtnisdominanz konnte schon bei Gesunden gezeigt werden (Weber et al., 2007). Catani und Kollegen (2007) fanden daneben, dass gesunde Probanden mit einer eher bishemisphärischen Sprachrepräsentation, d.h. einer offenbar ausgedehnteren Verarbeitung sprachlicher Informationen, bei der Bearbeitung eines Wortgedächtnistests besser abschnitten als stark links sprachdominante Versuchsteilnehmer.

Eine atypische bi- oder rechtshemisphärische Sprachdominanz bei linksseitiger TLE erwies sich in Studien für die postoperativen Gedächtnisleistungen günstig (Kim et al., 2003; Helmstaedter, 2004b). Sie scheint sogar günstiger zu sein als eine atypische Sprachorganisation innerhalb der betroffenen Hemisphäre. So fanden Devinsky und Kollegen (2000) in einer Studie zur Sprachlokalisation mittels kortikaler Stimulation einen Zusammenhang zwischen atypisch ausgedehnten linkshemisphärischen temporalen Spracharealen und einem geringeren präoperativen kognitiven Leistungsniveau.

4.2 Frontallappenepilepsie (FLE)

Die Frontallappen stellen mit einem Kortexanteil von ca. 60% die größten Hirnlappen dar und tragen eine große Zahl unterschiedlicher Funktionen (Shulman, 2000). Die Beschreibung von läSIONsbedingten Leistungseinbußen mit globalen Begriffen wie „Frontalhirnsyndrom“ oder „Dysexekutives Syndrom“ ist daher zumeist wenig aussagekräftig. Die Erfassung einzelner exekutiver Funktionsbereiche mittels standardisierter Testverfahren hat sich als schwierig erwiesen (Karnath und Kammer, 2002). Korrespondierend haben lediglich wenige Studien neuropsychologische Charakteristika der FLE

untersucht und keine konsistenten testpsychologisch objektivierbaren Beschreibungsmerkmale gefunden (Elger et al., 2004)

Schädigungen im Bereich des Frontallappens können zu Störungen der geistigen Flexibilität, der Handlungsplanung, -durchführung und -kontrolle sowie zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses führen. Des Weiteren kann es zu Störungen im emotionalen Erleben und Verhalten kommen (Ullsperger und Cramon, 2002; Karnath und Kammer, 2002). Diese häufig als „Wesensänderung“ beschriebenen Symptome werden zumeist in einem abnormalen Sozialverhalten und eingeschränkter Motivation und Kooperationsfähigkeit deutlich, welche im Vergleich zu den möglicherweise vorliegenden kognitiven Einbußen imponieren können. Die Durchführung einer kognitiven Leistungsdiagnostik und die Interpretation der Ergebnisse kann hierdurch erheblich erschwert sein.

Wesentliche sprachtragende Areale, wie z.B. der Gyrus frontalis inferior und das Broca Areal (Brodmann Area 44) liegen ebenfalls im Frontallappen. Neben der klassischen Assoziation dieser Strukturen mit expressiven Sprachleistungen (z.B. der Wortgenerierung), belegen funktionelle Bildgebungsstudien eine Aktivierung bei der phonologischen und semantischen Sprachverarbeitung, und zwar insbesondere bei Paradigmen, die eine aktive Analyse phonologischer und semantischer Strukturen sprachlichen Materials erfordern (Friederici, 2002).

4.3 andere fokale Epilepsiesyndrome

Für andere Epilepsiesyndrome, die einer epilepsiechirurgischen resektiven Behandlung zugänglich sind, ist für die Einschätzung postoperativer Leistungsdefizite wiederum die Lokalisation des epileptogenen Fokus maßgeblich.

Während für Occipitallappenepilepsien postoperativ eher visuelle Defizite wie z.B. Gesichtsfeldausfälle erwartet werden können, führen Resektionen im Bereich der Zentralregionen unter Umständen zu motorischen oder sensiblen Ausfällen. Die Darstellung funktionstragender Kortexareale erfolgt hierfür üblicherweise mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und in einigen Fällen invasiv durch kortikale Stimulation, die intraoperativ oder präoperativ mittels implantierter Plattenelektroden durchgeführt wird.

Für Läsionen im Parietallappen sind daneben Störungen der Aufmerksamkeit und der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen typisch (Driver, 2002). Auch mathematische Leistungen sind mit parietalen Strukturen assoziiert (Willmes, 2002).

5. Sprachlateralisierung und Neuroplastizität in Abhängigkeit von Händigkeit, Geschlecht und Hirnschädigung

Die meisten Menschen zeigen eine linkshemisphärische Dominanz für sprachliche Leistungen. Entsprechend tritt nach linkshemisphärischen Schädigungen ungleich häufiger ein aphasisches Syndrom auf als nach rechtshemisphärischen Schädigungen.

Studien an Schlaganfallpatienten und depressiven Patienten (nach unilateraler Elektrokrampftherapie unter Anästhesierung einer Hemisphäre) kristallisierten die Händigkeit als ein wesentliches mit der Sprachdominanz assoziiertes Merkmal heraus (Jäncke, 2002). Bei hirnorganisch gesunden Rechtshändern findet sich dabei in über 95% der Fälle eine linkshemisphärische Sprachdominanz (Springer et al., 1999), während die Befunde bei Linkshändern heterogener ausfallen. Eine atypische nicht linkshemisphärische Sprachdominanz zeigt sich bei ungefähr einem Drittel der Linkshänder (Knecht et al., 2000; Jäncke, 2002). Eine teilweise genetische Determinierung der Sprachdominanz erscheint aufgrund höherer Übereinstimmungen bei Verwandten wahrscheinlich (Bryden, 1975; Anneken et al., 2004). Studien an eineiigen Zwillingen haben demgegenüber einen substanziellen Anteil (20%) an Paaren mit unterschiedlicher Händigkeit gefunden (Jäncke, 2002). Eine Vergleichsstudie der mittels funktioneller MRT (fMRT) untersuchten Sprachdominanz von eineiigen Zwillingen ergab lediglich eine hohe Übereinstimmung für die Zwillingspaare mit gleicher Handpräferenz, während diese für die Gruppe mit unterschiedlicher Händigkeit deutlich niedriger ausfiel (Sommer et al., 2002). Dies spricht einerseits für die Möglichkeit, dass auch umweltbedingte Faktoren zur Entwicklung der Sprachdominanz beitragen, andererseits werden auch auf einer späten vorgeburtlichen Trennung beruhende funktionelle Unterschiede diskutiert (Sommer et al., 2002).

Mit dem Geschlecht assoziierte Unterschiede in der Hemisphärendominanz konnten an Gesunden nur inkonsistent nachgewiesen werden (Jäncke, 2002). Während einige Studien Unterschiede im Sinne einer weniger starken linkshemisphärischen Dominanz in der Sprachverarbeitung bei Frauen im Vergleich zu Männern fanden (Shaywitz et al., 1995; Baxter et al., 2003; Basic et al., 2004; Clements et al., 2006), konnten andere

Studien keine Unterschiede nachweisen (van der Kallen et al., 1998; Frost et al., 1999; Springer et al., 1999; Knecht et al., 2000). Ein Grund hierfür können die verschiedenen Bildgebungsverfahren, unterschiedliche verwendete Paradigmen, aber auch die unterschiedlichen Stichprobenumfänge sein (Jäncke, 2002).

Frühe linkshemisphärische Hirnschädigungen können zu einer atypischen bihemisphärischen oder rechtsseitigen Sprachdominanz führen. Die Möglichkeit eines solchen interhemisphärischen Sprachshifts liegt in der frühkindlich hohen Neuroplastizität begründet. Die Wahrscheinlichkeit hierfür richtet sich nach der Ausdehnung und Lokalisation der Schädigung bzw. nach deren Nähe zu klassischerweise sprachtragenden Kortexarealen (Woods et al., 1988; Helmstaedter et al., 1997). Aber auch bei wenig ausgedehnten temporalen Schädigungen, die nicht unmittelbar mit den klassischen Spracharealen assoziiert sind, wurden wie bereits beschrieben höhere Raten atypischer rechtshemisphärischer Sprachdominanzen oder relativ bilateraler Sprachrepräsentationen gegenüber Gesunden gefunden (Helmstaedter et al., 1997; van der Kallen et al., 1998; Pataria et al., 2004; Brázdil et al., 2005; Knake et al., 2006). Für die Wahrscheinlichkeit eines Sprachshifts zur rechten Hemisphäre konnten in einer Studie von Helmstaedter und Kollegen (1997) an Epilepsiepatienten mehrere prädiktive Faktoren identifiziert werden. Ein interhemisphärischer Sprachshift war bei linkshemisphärischer Epilepsie für Frauen wahrscheinlicher als für Männer. Zusätzlich waren Linkshändigkeit und ein früher Erkrankungsbeginn (54% vor dem 6. Lebensjahr; 92% vor dem 14. Lebensjahr) mit einer erhöhten Rate rechtshemisphärischer Sprachdominanzen assoziiert. Auch Springer und Kollegen (1999) konnten diesen Zusammenhang zwischen atypischer Sprachdominanz und früher Hirnschädigung zeigen. Hinsichtlich der Altersgrenze, für die ein interhemisphärischer Sprachshift noch erwartet werden kann, muss erwähnt werden, dass in den Studien mangels Alternativen das Alter bei Auftreten der Epilepsie als klinische Variable für den Erkrankungsbeginn verwendet wird. Die Läsion kann aber schon längere Zeit vor dem Auftreten klinisch erkennbarer Anfälle vorgelegen haben. Zusammenfassend kann angenommen werden, dass die Hemisphärendominanz für Sprache zumindest ab der Pubertät im Wesentlichen stabil bleibt (Helmstaedter et al., 1997; Pataria et al., 2004).

6. Der Wada-Test als Goldstandard zur Sprach- und Gedächtnislateralisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Der Wada-Test (intracarotid amobarbital procedure; IAP) gilt in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik gegenwärtig als Goldstandard, um die Lateralisierung von Sprache und Gedächtnisfunktionen zu ermitteln und um die funktionelle Integrität der nicht zu resezierenden Seite zu überprüfen (Acharya und Dinner, 1997; Knake et al., 2004).

Das Verfahren, in der Form wie es heute noch in den meisten Fällen angewendet wird, wurde Mitte des 20. Jahrhunderts von Juhn A. Wada ursprünglich zur Verminderung von Nebenwirkungen der Elektrokrampftherapie bei depressiven Patienten entwickelt (Wada 1949 / 1997). Wada schlug das Verfahren für die Prüfung der Sprachdominanz vor neurochirurgischen Eingriffen vor. Milner und Kollegen (1962 / 1997) erweiterten den Wada-Test um die Prüfung der Gedächtnisleistungen, um so postoperative Gedächtnisdefizite nach Temporallappenresektionen vorhersagen zu können.

Im Rahmen des Tests wird bei Durchführung einer Angiographie durch Gabe eines kurzzeitig wirksamen Barbiturats (z.B. Amobarbital) in die Arteria carotis interna (ACI) vorübergehend eine Hirnhälfte inaktiviert. Dann werden Sprach- und Gedächtnisfunktionen (der contralateralen Hemisphäre) überprüft. Die Wirkungskontrolle des Amobarbitals erfolgt mittels Prüfung der vorübergehend bestehenden contralateralen Armparese bzw. des Paresegrades sowie mittels EEG, welche zunächst eine bihemisphärische Verlangsamung zeigt, die sich contralateral zur Injektion schneller zurückbildet und in der anästhesierten Hemisphäre länger andauert (Kurthen et al., 1992; Knake et al., 2004).

Für die Sprachfunktionen wird erwartet, dass bei Inaktivierung der sprachdominanten Hemisphäre eine vorübergehende Aphasie produziert werden kann. Für die Überprüfung der Gedächtnisleistungen bei Patienten mit TLE wird idealerweise erwartet, dass nach Inaktivierung der gesunden Hemisphäre und somit Prüfung der betroffenen Hemisphäre die Merkleistung aufgrund der Schädigung gering ist, während nach Inaktivierung der betroffenen Hemisphäre die Gedächtnisleistungen im Sinne einer guten funktionellen Reserve nicht beeinträchtigt sind (Alpherts et al., 2000). Erweist sich die betroffene Hemisphäre als gedächtnistragend oder ist die funktionelle Reserve gering, wird dies als prognostisch ungünstig für die postoperativen Gedächtnisleistungen betrachtet.

Beim Wada-Test wird im Gegensatz zu den derzeit eingesetzten non-invasiven funktionellen Bildgebungsverfahren ein vorübergehender Funktionsausfall produziert, weshalb das Verfahren eine hohe Augenscheinvalidität hat (Jones-Gotman et al., 1997). Dem gegenüber stehen jedoch einige methodische und praktische Probleme. Als invasives Verfahren ist der Wada-Test für den Patienten belastend und birgt zudem ein Morbiditätsrisiko von etwa 0,5-1% (Rausch et al., 1993; Haag et al., 2007, in press). Die Durchführung erfordert eine hohe Kooperationsfähigkeit des Patienten, weshalb das Verfahren bei Kindern oder Menschen mit geistigen Behinderungen nur eingeschränkt anwendbar ist und überdurchschnittlich häufig keine eindeutigen Ergebnisse erbringt (Hamer et al., 2000).

Generell entzieht sich das Verfahren aufgrund ethischer Aspekte einer kontrollierten Prüfung der Testgütekriterien wie der Reliabilität und Validität, da der Wada-Test aufgrund des Morbiditätsrisikos beispielsweise nur bei klarer klinischer Indikationsstellung (z.B. uneindeutige Ergebnisse eines ersten Wada-Tests) wiederholt werden kann. Insgesamt wird eine hohe Reliabilität des Verfahrens bezüglich der Gedächtnislateralisierung angezweifelt (Simkins-Bullock, 2000). Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung an einem kleineren Patientenkollektiv, bei dem ein Wada-Test wiederholt durchgeführt wurde, zeigte Einschränkungen in der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse für die Gedächtnislateralisierung (Loddenkemper et al., 2007). Einschränkungen bei der Evaluation der prognostischen Validität ergeben sich, da Patienten nicht unter Missachtung des Wada-Testergebnisses einem epilepsiechirurgischen Eingriff zugeführt werden können. Hierdurch ergibt sich ein Selektionsbias in der Untersuchung der prognostischen Wertigkeit des Verfahrens, da Patienten mit prognostisch ungünstigem Wada-Testergebnis sich häufiger gegen einen epilepsiechirurgischen Eingriff entscheiden oder hierfür nicht zugelassen werden. Schließlich können aufgrund des Morbiditätsrisikos keine gesunden Probanden zur Normierung des Wada-Tests untersucht werden. Der Wada-Test gilt für die Lateralisierung der Sprachfunktion als zuverlässiges Verfahren. Einschränkungen bestehen aber, wenn es lediglich zu einem Spracharrest und nicht zu einer aphasischen Sprache kommt, da ein Spracharrest nicht sicher von einer Vigilanz- oder Motivationsminderung des Patienten abgegrenzt werden kann. Interpretationsprobleme bestehen außerdem, wenn weder nach rechtsseitiger noch nach linksseitiger Injektion ein Sprachdefizit auftritt. Das Fehlen der Spracheinschränkung kann dann entweder auf technische Probleme (z.B. sprachrelevante Areale wurden nur

unzureichend inaktiviert) oder eine bihemisphärische Sprachrepräsentationen verweisen (Meador, 2004).

Da der Wada-Test lediglich eine *Lateralisierung* der Sprachfunktionen ermöglicht, kann eine intrahemisphärische Sprachreorganisation, deren Kenntnis besonders für Frontallappenresektionen und temporolaterale Resektionen wichtig ist, mit dem Verfahren nicht festgestellt werden (Abou-Khalil, 2007).

Bezüglich der Gedächtnislateralisierung weisen einige Studien auf einen prädiktiven Wert des Verfahrens für postoperative materialspezifische Gedächtniseinbußen hin (Sabsevitz et al., 2001; Martin und Grote, 2002). Unter Einbeziehung weiterer klinischer Variablen wie der Erkrankungsseite konnte in einer Studie von Baxendale und Kollegen (2007) ein zusätzlicher prognostischer Wert des Wada-Tests nur bei linksseitigen Temporallappenepilepsien gezeigt werden, während eine andere Studie gar keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber klinischen Merkmalen und den Ergebnissen der strukturellen Bildgebung zeigen konnte (Lineweaver et al., 2006). Die Wahrscheinlichkeit für eine schwere postoperative anterograde Amnesie wird wie bereits beschrieben insgesamt auf unter 1% geschätzt, weshalb es schwierig ist, einen prädiktiven Wert des Wada-Tests zur Vorhersage dieses seltenen postoperativen Syndroms mit den gegebenen Fallzahlen statistisch signifikant darzustellen (Simkins-Bullock, 2000).

Methodisch wurde der klassische Wada-Test auch hinsichtlich der Inaktivierung weiterer Hemisphärenteile, die seitenabhängig zu unterschiedlich starken Aufmerksamkeitseinbußen und Bewusstseins Einschränkungen bis hin zur Somnolenz führen kann, kritisiert. Es wurde darüber hinaus bemängelt, dass ein größerer Teil vor allem posteriorer hippocampaler Strukturen durch den posterioren Kreislauf und nicht direkt durch die Arteria carotis interna versorgt werden, sodass ausgerechnet die hinreichende Inaktivierung der gedächtnisrelevanten Strukturen zweifelhaft sei (Arachya und Diner, 1997; Knake et al., 2004). Ein Lösungsversuch hierfür ist der selektive Wada-Test, bei dem die Injektion des Amobarbitals in kleinere Gefäße wie die Arteria cerebri media oder posterior erfolgt (Wieser et al., 1997; Urbach et al., 2002). Mit dem selektiven Wada-Test ist aber ein höheres Morbiditätsrisiko verbunden, sodass ein vertretbares Risiko nur durch einen auf Mikrokatheterisierung spezialisierten Neuroradiologen sichergestellt werden kann (Knake et al., 2004). Entgegen der Kritik der fehlenden Inaktivierung konnten Urbach und Kollegen (1999) in einer Studie mittels Ableitung temporomesial implantierter Tiefenelektroden während des Wada-Tests, eine Verlangsamung im Be-

reich posteriorer Strukturen des Hippocampus nach Injektion registrieren, während eine Single Positron-Emissions-Computertomographie (SPECT) Studie eine fehlende oder unvollständige Inaktivierung des Hippocampus bei etwa der Hälfte der Injektionen fand (Setoain et al., 2004). Für den selektiven Wada-Test bleibt aber festzuhalten, dass er in der klinischen Praxis wahrscheinlich aufgrund des erhöhten Morbiditätsrisikos gegenüber der klassischen ACI Injektion auch gegenwärtig deutlich seltener angewendet wird (Haag et al., 2007, in press).

Trotz einheitlich überwiegender Anwendung des beschriebenen klassischen Verfahrens der Hemisphäreninaktivierung ergeben sich multiple Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit von Wada-Test Studien, da kein verbindliches Standardprotokoll zur Durchführung existiert. Neben unterschiedlich hohen Amobarbitaldosierungen sind Unterschiede im verwendeten Stimulusmaterial für die Sprach- und Gedächtnisprüfung sowie unterschiedliche Auswertungsmodi einschränkend zu berücksichtigen (Rausch et al., 1993; Simkins-Bullock, 2000; Knake et al., 2004, Haag et al., 2007 in press).

7. Non-invasive Bildgebungsverfahren zur Sprachlateralisierung als Alternative zum Wada-Test

Aufgrund der methodischen Probleme und der Invasivität des Wada-Tests sind verschiedene non-invasive Methoden zur Sprachdominanzbestimmung eingesetzt worden. Hierzu gehören die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) (Binder et al., 1996; Benson et al., 1999; Rabin et al., 2004; Richardson et al., 2004), die funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD) (Knecht et al., 1998a; Rihs et al., 1999; Knake et al., 2003) die Positron Emissionstomographie (PET) (Kaplan et al., 1999), die Single Positron-Emissions-Computertomographie (SPECT) (Borbély et al., 2003), die Magnetencephalographie (MEG) (Papanicolaou et al., 1999), die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Michelucci et al., 1994) und der dichotische Hörtest (Strauss et al., 1987; Zatorre, 1989). Non-invasive Bildgebungsverfahren haben neben der geringeren Belastung für den Patienten den Vorteil, dass sie auch für die Bearbeitung von Forschungsfragen oder zur Normwertbestimmung bei größeren Studienkollektiven ethisch vertretbar eingesetzt werden können.

Einige der aufgezählten Verfahren wurden in Studien hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit dem Wada-Test als Goldstandard überprüft. Gute Übereinstimmungen hin-

sichtlich der Sprachdominanzbestimmung konnten für die fMRT und die fTCD gefunden werden (Binder et al., 1996; Knake et al., 2003).

Für die weitaus verbreitetere fMRT zeigt sich wie für den Wada-Test eine hohe Variabilität in den Studien hinsichtlich der verwendeten Paradigmen, der Auswertung und der Ergebnisdarstellung (kategorial vs. quantitativ z.B. per Lateralitätsindex). Die Vergleichbarkeit der Studien ist damit auch für die fMRT eingeschränkt. Vorwiegend frontal aktivierende Paradigmen zeigten eine bessere Übereinstimmung mit dem Wada-Test als vorwiegend temporal aktivierende Paradigmen (Léhercy et al., 2000; Deblaere et al., 2004; Benke et al., 2006; Swanson et al., 2007). Für linksseitige Temporallappenepilepsien mit laut Wada-Test linkshemisphärischer Sprachdominanz zeigte sich in der fMRT in einigen Fällen keine eindeutige Lateralisierung (Woermann et al., 2003; Benke et al., 2006). In diesen Studien wurden jeweils ein oder zwei Sprachparadigmen verwendet. In einer Studie von Gaillard und Kollegen (2004) zeigte sich die Verwendung mehrerer Sprachparadigmen diesem Vorgehen überlegen.

7.1 Funktionelle transkranielle Dopplersonographie (fTCD)

Die fTCD beruht wie die fMRT auf der Annahme, dass es bei kognitiver Aktivierung im Zuge eines erhöhten neuronalen Glucose- und Sauerstoffverbrauchs aufgrund neurovaskulärer Kopplung zu einem regionalen Blutflussanstieg in den versorgenden Gefäßen funktionsrelevanter Hirnareale kommt. Im Gegensatz zur fMRT ist die fTCD ein Verfahren mit hoher zeitlicher jedoch geringer räumlicher Auflösung. Wie beim Wada-Test ist lediglich eine Lateralisierung bzw. die Bestimmung der Hemisphären dominanz für kognitive Funktionen möglich (Deppe et al., 2004).

Ähnlich dem Prinzip der ereigniskorrelierten Potentiale muss der Proband wiederholt Aufgaben bearbeiten, welche durch Pausen, die als Referenzphasen bzw. Baseline dienen, unterbrochen werden. Währenddessen wird die cerebrale Blutflussgeschwindigkeit (Cerebral Blood Flow Velocity, CBFV) zweier homologer hirnversorgender Gefäße kontinuierlich aufgezeichnet. Für die Sprachlateralisierung wird üblicherweise der Blutfluss in der Arteria cerebri media (ACM) links und rechts gemessen. Die relative Zunahme der Flussgeschwindigkeit (rCBFV) in der Aktivierungsphase im Vergleich zur Referenzphase (ohne spezifische kognitive Aktivierung) wird im Seitenvergleich als Maß zur Lateralisierung herangezogen.

7.1.1 Standardparadigma zur Sprachlateralisierung

Das Standardparadigma zur Sprachlateralisierung mittels fTCD ist die Wortgenerierung nach Buchstaben (formlexikalische Wortflüssigkeit), da für diese Aufgabe ein substantieller Blutflussanstieg gezeigt werden konnte (Knecht et al., 1996) und da hierfür keine Verarbeitung komplexerer visueller Stimuli oder motorische Leistungen, die sprachunabhängige Aktivierungen verursachen, erforderlich sind. In fMRT Studien konnte für die Wortgenerierung insbesondere eine Aktivierung des Broca-Areals gezeigt werden (Lehércy et al., 2000; Klöppel und Büchel, 2005).

Die Untersuchung beginnt mit einer Entspannungsphase, in der der Proband instruiert wird, nicht zu sprechen und sich keine Wörter auszudenken und möglichst nur auf einen einfarbigen PC-Bildschirm zu schauen oder sich einen Nachthimmel vorzustellen. Der Versuch besteht aus einer, durch Signalton eingeleiteten, fünf Sekunden dauernden Aufmerksamkeitsaktivierungsphase oder Cue-Phase, nach welcher für 2,5 Sekunden ein Buchstabe auf einem PC-Bildschirm erscheint. Für die folgende, 15 Sekunden andauernde Aktivierungsphase ist der Proband instruiert, möglichst viele Wörter mit dem vorgegebenen Anfangsbuchstaben lautlos zu generieren. Ein nächster Signalton kündigt die Sprechphase an, in der der Proband einige der zuvor ausgedachten Wörter laut aufsagen soll (Dauer: 5 Sekunden). Diese Phase dient zur Motivationssteigerung für die vorherige leise Wortgenerierung und zur Einschätzung der instruktionskonformen Bearbeitung (Compliance-Kontrolle). Sie wird in der Regel nicht in die Auswertung einbezogen, da die Sprechbewegungen u.U. Messartefakte verursachen können. Die Entspannungsphase des nächsten Durchgangs wird wiederum durch einen Signalton eingeleitet (Abb. 1).

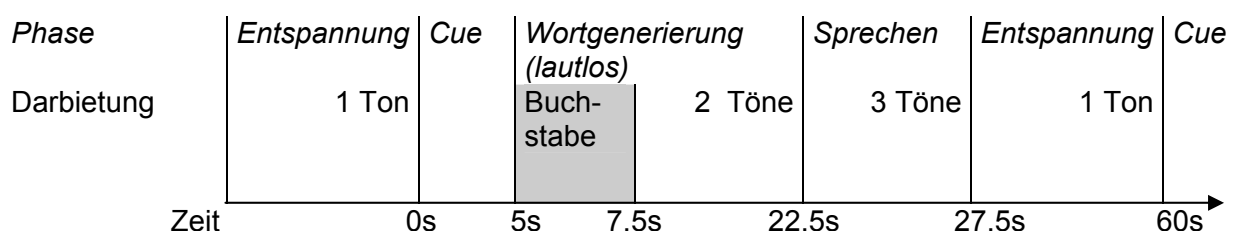


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Versuchsablaufs des Sprachparadigmas „Wortgenerierung“; Cue: Phase der Aufmerksamkeitsaktivierung nach Tonsignal.

Die Cue-Phase, die Sprachaktivierungsphase und die Sprechphase umfassen insgesamt 27,5 Sekunden pro Durchgang, die Entspannungsphasen dauern je 32,5

Sekunden an. Die verhältnismäßig langen Entspannungsphasen sind notwendig, damit der Blutfluss wieder auf das Ausgangsniveau absinken kann. Insgesamt werden 20 Buchstaben in randomisierter Reihenfolge vorgegeben. Seltene Anfangsbuchstaben (X, Y und Q) werden nicht verwendet.

7.1.2 Datenauswertung und Berechnung des Lateralitätsindex

Die Auswertung wird im Folgenden für die Auswertungssoftware Average® (Deppe et al., 1997), die in den unter Punkt 8 (S.28 ff.) skizzierten Studien verwendet wurde, beschrieben. Die gemessenen Hüllkurven des Dopplerspektrums können nach Beendigung der Messung in das Auswertungsprogramm importiert werden. Die Daten werden zunächst normalisiert: Ein wesentlicher Modulator der Blutflussgeschwindigkeit ist die Herztätigkeit, die bis zu 80% der kurzfristigen Amplitudenschwankungen ausmacht (Deppe et al., 1997). Daher wird getrennt für die beiden aufgezeichneten Hüllkurven (links und rechts) eine Herzzyklusintegration errechnet. Die Herzzyklusintegration schätzt den Herzzyklus aus der maximalen Amplitude (Systole) und anhand der Häufigkeit des Auftretens einer Systole auch die Herzrate, um schließlich den Effekt der Herztätigkeit aus den Blutflussschwankungen heraus zu rechnen. Die Berechnung des Herzzyklus zur Normalisierung hat sich gegenüber anderen Normalisierungsmethoden wie der Hoch- und Tiefpassfilterung als überlegen erwiesen (Deppe et al., 1997; Deppe et al., 2004). Für die Darstellung der Blutflussveränderungen werden nicht die absolut gemessenen Werte verwendet, sondern die relativen Veränderungen zur mittleren Flussgeschwindigkeit über die gesamte Messung (rCBFV). Die mittlere Flussgeschwindigkeit ergibt sich aus dem Durchschnitt aller Messpunkte pro Gefäß. Dieser Wert wird als 100% definiert. Ein Wert über 100% stellt folglich eine relative Zunahme der Flussgeschwindigkeit, ein Wert <100% eine Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit dar. Die Verwendung der rCBFV erfolgt, um messbedingte Unterschiede der Amplituden im Dopplersignal beider Seiten zu berücksichtigen. Die rCBFV wird schließlich über alle Versuchsdurchgänge gemittelt und wiederum in Relation zu einer definierten Baseline gesetzt. Die Baseline ist üblicherweise der mittlere Teil der Ruhephase (Abb.2).

Für die Berechnung des Lateralitätsindexes wird der Messzeitpunkt des maximalen Seitenunterschiedes der rCBFV (t_{\max}) in einem festgelegten Zeitabschnitt (z.B. während der Aktivierungsphase) bestimmt. Die Differenz unter der Kurve im Zeitintervall eine Sekunde vor bis eine Sekunde nach t_{\max} wird für jeden Versuchsdurchgang berechnet

und stellt den Lateralitätsindex ($LI^{(i)}$) für diesen Durchgang dar. Der Mittelwert der Lateralitätsindices aller Versuchsdurchgänge ist der Gesamtlateralitätsindex (LI_{fTCD}) dieser Versuchsphase (Abb.3).

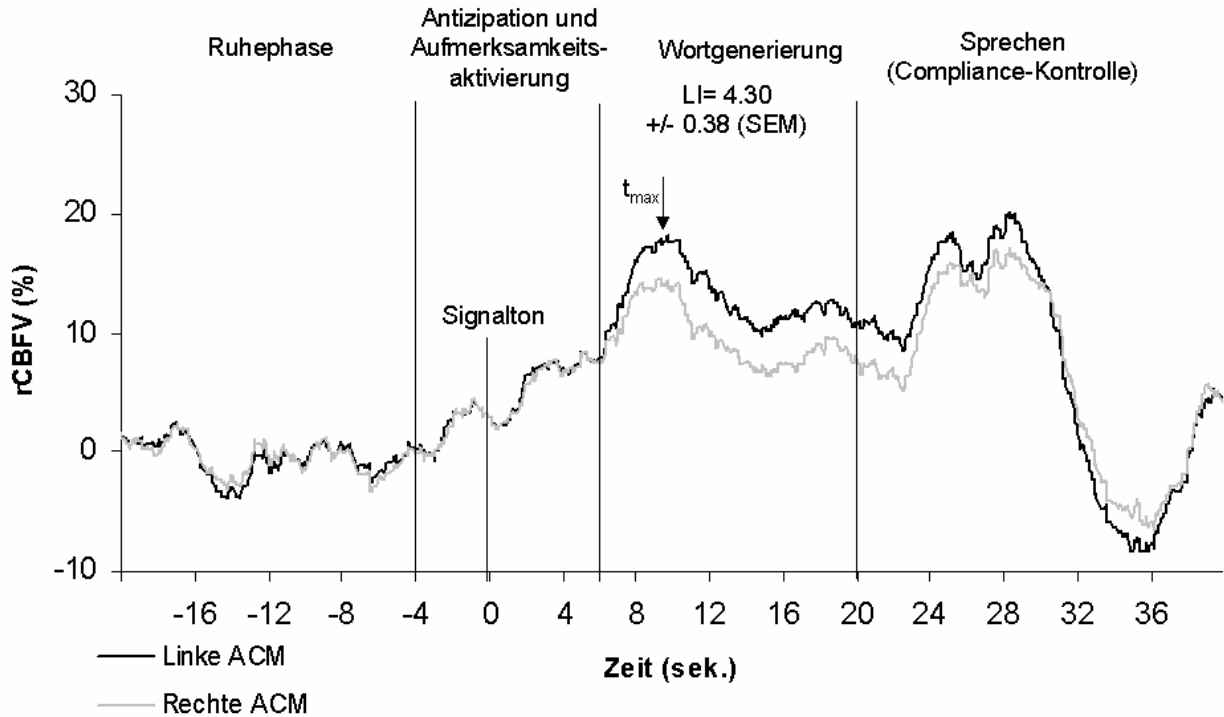


Abbildung 2. Die Darstellung zeigt die mittlere Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit für die definierten einzelnen Versuchphasen eines Durchgangs im Vergleich zur Baseline (definierter Teil der Ruhephase). *rCBFV*: relative cerebral blood flow velocity, *ACM*: Arteria cerebri media, t_{\max} : Zeitpunkt des maximalen Blutflussdifferenz, *LI*: Lateralitätsindex, *SEM*: Standard Error of the Mean

Der Gesamtlateralitätsindex für die leise Wortgenerierung (Aktivierungsphase) wird als Maß für die Sprachdominanz herangezogen. Des Weiteren wird auch ein Lateralitätsindex für die Ruhephase bestimmt, der idealerweise um Null liegt oder zumindest auf eine geringere Lateralisierung als in der Aktivierungsphase verweisen sollte.

$$LI_{\text{fTCD}} := \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N LI^{(i)} \quad , \text{ mit } \quad LI^{(i)} = \frac{1}{T_{\text{int}}} \int_{t_{\max} - \frac{1}{2}T_{\text{int}}}^{t_{\max} + \frac{1}{2}T_{\text{int}}} \Delta V_i(t) dt.$$

Abbildung 3. Formelausdrücke für den Lateralitätsindex (LI_{fTCD}) über alle Versuchsdurchgänge und den Lateralitätsindex ($LI^{(i)}$) eines Versuchsdurchgangs (aus Deppe et al. 2004). *i*: Nummer des Versuchsdurchgangs, *n*: Anzahl der Versuchsdurchgänge, $\Delta V_i(t)$: Seitendifferenz der Blutflussgeschwindigkeit; T_{int} : Zeitintervall (+/- 1 sek.) um t_{\max} .

Der Standardfehler des Mittels der Lateralitätsindices aller Versuchsdurchgänge (Standard Error of the Mean; SEM) stellt ein Maß für die Reproduzierbarkeit bzw. Reliabilität des Gesamtlateralitätsindex über die Versuchsdurchgänge hinweg dar. Aufgrund des Standardfehlers kann ein Konfidenzintervall des Lateralitätsindex berechnet werden. Liegt der Lateralitätsindex und sein 95%-Konfidenzintervall über Null wird von einer linkshemisphärischen Dominanz, liegt es im negativen Bereich wird von einer rechtshemisphärischen Dominanz ausgegangen. Ein Lateralitätsindex / Konfidenzintervall um Null wird als „nicht lateralisiert“ interpretiert.

Der Lateralitätsindex der fTCD unter Wortgenerierung hat sich in Untersuchungen an Gesunden als gut reproduzierbar erwiesen (Knecht et al., 1998b; Stroobant und Vingerhoets, 2001). Validierungsstudien mit anderen funktionellen Bildgebungsverfahren erbrachten gute Übereinstimmungen mit dem Wada-Test (Knecht et al., 1998a; Rihs et al., 1999; Knake et al., 2003) und mit der fMRT (Deppe et al., 1999).

7.1.3 Methodische Bewertung der fTCD

Die fTCD hat gegenüber vielen anderen Bildgebungsverfahren den Vorteil, dass sie wenig kostet und leicht wiederholt werden kann. Es handelt sich um ein sehr sicheres Verfahren, dessen Durchführung leicht erlernt werden kann, und für das keine unerwünschten Nebenwirkungen bekannt sind. Daher ist sowohl die Wiederholung zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit als auch die Untersuchung von gesunden Vergleichsstichproben unproblematisch. Voraussetzung für die Durchführung ist lediglich ein ausreichendes temporales Knochenfenster, das eine gute Darstellung des Blutflusses der aufzuzeichnenden Gefäße ermöglicht. Bei etwa 5-10% der jüngeren Probanden liegt kein ausreichendes Schallfenster vor. Personen im höheren Alter und hier insbesondere Frauen zeigen häufiger ein unzureichendes Schallfenster (Widder, 1999).

Das Verfahren ist für den Probanden kaum belastend. Die Dauer einer fTCD zur Sprachlateralisierung liegt bei etwa 45 Minuten. Da mäßige Bewegungen für die Aufzeichnung in der Regel nicht störend sind und der Versuchsleiter während der Untersuchung gut mit dem Probanden kommunizieren kann, ist das Verfahren meist auch mit Kindern und geistig Behinderten Menschen gut durchzuführen (Knake et al., 2003). Durch einzelne starke Kopfbewegungen verursachte Signalartefakte oder Durchgänge, bei denen der Proband in der Ruhephase spricht, können zudem leicht detektiert und von der Analyse ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Vorteil der Methode liegt in ihrer hohen zeitlichen Auflösung, durch die der eigentlichen kognitiven Aufgabe vorausgehende Aktivierungen (z.B. Aufmerksamkeitsaktivierung) abgegrenzt werden können (Knecht et al., 1996). Starke Blutflussveränderungen in der Ruhephase, die für Veränderungen der kognitiven Aktivierung im Sinne einer nicht instruktionskonformen Bearbeitung sprechen, können ebenfalls detektiert werden. Die Ruhephase kann dann zeitlich individuell angepasst werden.

Die größte Limitierung der fTCD liegt in ihrer geringen räumlichen Auflösung. Derzeit ist es nicht möglich mit einer Dopplersonde simultan die CBFVs mehrerer Gefäße einer Hemisphäre aufzuzeichnen (Deppe et al., 2004).

Amplitudenunterschiede in der Signaldarstellung haben aufgrund der Normalisierung keine Auswirkung auf den Lateralitätsindex bzw. das Untersuchungsergebnis (Deppe et al., 1997). Ob sich die Darstellung unterschiedlicher Gefäßabschnitte der Arteria cerebri media auf den Lateralitätsindex auswirkt, ist nicht untersucht. Weiterhin gibt es lediglich geringe Erfahrungen mit Patientenkollektiven mit Gefäßanomalien oder -verschlüssen, sodass diese Auswirkungen auf das Untersuchungsergebnis derzeit nicht sinnvoll abgeschätzt werden können.

Die fTCD wurde auch zur Lateralisierung nicht sprachlicher Funktionen sowie in Studien zur Quantifizierung von Blutflussveränderungen zum Beispiel bei der Verarbeitung visueller und auditiver Stimuli (z.B. Lichtblitze, Musik), während Aufmerksamkeitsaufgaben oder während visuell-räumlicher Aufgaben eingesetzt (Aaslid, 1987; Stroobant und Vingerhoets, 2000; Duschek und Schandry, 2003). Die meisten dieser Studien begnügten sich bisher jedoch mit der Bestimmung der Lateralisierung auf Gruppenebene, womit jedoch keine Subgruppen unterschiedlicher Lateralisierungstypen für ein appliziertes Paradigma unterschieden werden können (Duschek und Schandry, 2003). Studien mit einer individuellen Dominanzbestimmung pro Proband müssen für viele Paradigmen noch erfolgen.

Insgesamt scheint die fTCD ein reliables, breit einsetzbares Screeninginstrument zur Lateralisierung kognitiver Funktionen zu sein. Die präoperative Sprachlateralisierung betreffend, kann sie prinzipiell auch bei Kindern und geistig behinderten Menschen eingesetzt werden (Knake et al., 2003), wobei für dieses Patientenkollektiv Übereinstimmungsstudien zum Beispiel mit Wada-Test oder präoperativen kortikalen Stimulationsbefunden fehlen.

Eine Alternative zum invasiven Wada-Test könnte zukünftig auch die kombinierte Anwendung mehrerer non-invasiver Bildgebungstechniken wie zum Beispiel der fTCD mit der fMRT sein. Hierdurch könnten Schwächen, wie eine geringe räumliche oder zeitliche Auflösung der einen Methode, durch Stärken der anderen Methode ausgeglichen werden (Pelletier et al., 2007).

8. Studienskizzierungen

Die im Folgenden beschriebenen Veröffentlichungen von Studien mit Beiträgen der Verfasserin beschäftigen sich mit der fTCD und dem Wada-Test als Methoden zur Bestimmung der Sprachdominanz in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Eine Umfragestudie an Epilepsiezentren in Deutschland, den Niederlanden, Österreich und der Schweiz befasst sich mit dem aktuellen klinischen Einsatz des Wada-Tests in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und dessen aktueller Bewertung durch klinisch tätige Ärzte und Psychologen vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklung non-invasiver Bildgebungsverfahren in den letzten zehn Jahren.

Eine weitere Studie untersuchte die Übereinstimmung der Sprachdominanzbestimmung mit fTCD mit dem Wada-Test als Goldstandard. Eine Fallstudie und eine Studie an Patienten mit TLE evaluierten die fTCD weitergehend bezüglich ihrer Einsatzmöglichkeiten im klinischen Alltag und für epileptologische Forschungsfragen.

8.1 Umfrage zur Wada-Test Praxis

In der Studie von Haag und Kollegen (2007, in press) wurden 26 Epilepsiezentren zur Verwendung des Wada-Tests in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik befragt. Von diesen lieferten 23 Zentren Daten für die vorliegende Studie. In 16 Zentren ist das Verfahren etabliert. Diese Zentren haben im Befragungszeitraum von 2000-2005 insgesamt 1421 Wada-Tests durchgeführt. Die übrigen Zentren, die das Verfahren nicht anwendeten, gaben an, dies in den kommenden Jahren einführen zu wollen oder Patienten zu anderen Zentren zum Wada-Test zu überweisen. Damit ist der Wada-Test weiterhin ein verbreitetes Verfahren zur Sprach- und Gedächtnislateralisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.

Die berichteten Komplikationsraten (1,09% insgesamt; 0,36% mit bleibender Morbidität) waren mit den Angaben einer früheren Studie vergleichbar (Rausch et al., 1993). Für den Wada-Test besteht demnach ein geringes Morbiditätsrisiko.

Die Befragung zeigte Unterschiede in der Durchführung des Verfahrens bezüglich der applizierten Amobarbitaldosis, in den verwendeten Materialien zur Sprach- und Gedächtnisprüfung sowie in den Auswertungs- und Interpretationsmodi auf. Verbindliche Standards zur Durchführung fehlen damit. Dies verdeutlicht einerseits, dass die Vergleichbarkeit von Studien zum Wada-Test eingeschränkt ist, andererseits ist auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse einer Studie, die ein bestimmtes Wada-Test Paradigma verwendet hat, auf ein anderes Durchführungsprocedere nur eingeschränkt möglich.

Trotz der immer noch gängigen Anwendung des Verfahrens zeigte sich ein Rückgang der Wada-Tests pro Jahr bei gleichzeitigem Anstieg der Resektionszahlen, obgleich dieser Effekt sich nicht als statistisch signifikant erwies. Jedoch werden in den meisten Zentren non-invasive Verfahren zur Sprachlateralisierung und in einem substantiellen Teil der Zentren auch zur Gedächtnislateralisierung eingesetzt. Dies verdeutlicht das Bestreben, Alternativen zum Wada-Test zu etablieren und zu evaluieren.

Entsprechend der aktuellen Studienlage ergab die Befragung der klinisch tätigen Ärzte und Psychologen weiter, dass der Wada-Test lediglich für die Sprachlateralisierung als valide eingeschätzt wird. Die Validität für die Gedächtnislateralisierung wurde in Frage gestellt. Trotz dieser Einschätzung halten die Kliniker den Einsatz des Wada-Test gegenwärtig in bestimmten Fällen für vertretbar, da sie sich offenbar nicht immer auf die Ergebnisse der non-invasiven Bildgebung verlassen möchten. Die Zustimmung der Befragten zu im Fragebogen vorgeschlagenen Indikationen für den Wada-Test zeigte, dass dies vor allem bei geplanten linksseitigen mesiotemporalen Resektionen (80% der Befragten stimmten zu), geplanten Resektion nah an sprachtragenden Arealen (80% Zustimmung) und bei Patienten, bei denen die non-invasive Bildgebung Hinweise auf eine atypische Sprachrepräsentation erbracht hat (94% Zustimmung), der Fall ist.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Anwendung des Wada-Tests in Abhängigkeit vom Syndrom und den Ergebnissen der vorausgehenden elektrophysiologischen, neuropsychologischen und bildgebenden Diagnostik wahrscheinlich etwas restriktiver erfolgt als noch vor zehn Jahren.

Trotz der allgemeinen methodischen Schwächen einer retrospektiven Umfragestudie, mit der prinzipiell keine hohe Akkuratheit der Daten gewährleistet werden kann, sprachen mehrere Aspekte für die Durchführung dieser Studie. Die letzte an amerikanischen Zentren durchgeführte Umfrage, lag über zehn Jahre zurück (Rausch et al., 1993). Gerade in den letzten zehn Jahren war aber ein rasanter Zuwachs an Studien

zur non-invasiven funktionellen Bildgebung zu verzeichnen. Der Zugang zu diesen Verfahren ist sehr viel leichter geworden, sodass eine Veränderung der Rolle des Wada-Tests in der prächirurgischen Diagnostik erwartet werden konnte, die Umfrage aber zeigte, dass der Wada-Test noch nicht für ersetzbar gehalten wird. Die Meinung der Kliniker erscheint insbesondere deshalb von Interesse, da sie den klinischen Einsatz von Methoden besser reflektiert als die gegenwärtige Studienlage. Die methodischen Schwächen einer solchen retrospektiven Studie zeigen nicht zuletzt die Notwendigkeit einer verstärkten multizentrischen Zusammenarbeit auf, da verbindliche Standards für das Verfahren geschaffen werden müssen und sich nur so die prospektive Erhebung vergleichbar große Datenmengen realisieren lässt.

8.2 Vergleichstudie zur Sprachdominanzbestimmung mit fTCD und Wada-Test

In der Studie von Knake und Kollegen (2003) wurden die Übereinstimmung der mittels Wada-Test und fTCD erhobenen Sprachdominanz und die Korrelation der Lateralitätsindices der beiden Verfahren bei Patienten mit TLE geprüft. Bei zwei von den 13 eingeschlossenen Patienten war keine Messung mittels fTCD bei Fehlen eines temporalen Knochenfensters zur Signaldarstellung möglich. Für die verbleibenden elf Patienten stimmten die Ergebnisse der beiden Verfahren hinsichtlich der Klassifikation der Sprachdominanz (links / nicht lateralisiert / rechts) überein. Es zeigte sich eine substantielle Korrelation zwischen den Lateralitätsindices beider Verfahren (Spearman Rang Korrelation=.776; $p<.05$).

Die Studie erbrachte damit weitere Evidenz für die Validität der fTCD bezüglich der Sprachlateralisierung. In die Studie wurden auch Patienten mit niedriger Intelligenz ($IQ<70$) und ein Kind im Grundschulalter eingeschlossen. Die untersuchte Stichprobe ist damit auch repräsentativ für die klinische Routine. Die erfolgreiche Sprachlateralisierung mittels fTCD in diesem Patientenkollektiv spricht für die breite Anwendbarkeit der Methode.

8.3 Fallbericht „Atypische Sprachdominanz“

Der Case Report (Haag et al., 2006) beschreibt einen rechtshändigen 38jährigen Patienten mit fokaler, rechts frontaler Epilepsie aufgrund eines malignen Hirntumors. Der erste Anfall trat im 38. Lebensjahr auf. Während der Anfälle zeigte der Patient keine aphasische Sprache, aber einen Spracharrest, der bei Vorliegen einer iktalen Bewusst-

seinseinschränkung nicht sicher als Hinweis auf eine Störung der Sprachfunktionen gewertet werden konnte. Die neuropsychologische Untersuchung ergab eine leicht reduzierte Arbeitsgedächtniskapazität bei einem hohen allgemeinen kognitiven Leistungsniveau und ansonsten intakten Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen, unbeeinträchtigten sprachlichen Leistungen und normgerechten exekutiven Leistungen (Wortflüssigkeit, Reaktionsflexibilität und Abstraktionsvermögen).

Eine atypische rechtshemisphärische Sprachdominanz war bei dem streng rechtshändigen Patienten mit Erkrankungsbeginn im mittleren Erwachsenenalter bei rechtshemisphärischer Pathologie und fehlenden Hinweisen auf eine linkshemisphärische Läsion unwahrscheinlich. Die durchgeführte fTCD zur Sprachlateralisierung ergab jedoch zweimalig eine atypische rechtshemisphärische Sprachdominanz. Eine folgende fMRT Untersuchung zeigte übereinstimmend mit dem Befund der fTCD eine rechtsseitig stärkere Aktivierung bei beiden verwendeten Sprachparadigmen.

Gegen eine fehlerhafte Bestimmung der Sprachdominanz bei dem hier beschriebenen Patienten sprechen bisherige Studien und Fallberichte. Diese identifizierten nämlich ausschließlich Fälle, bei denen laut fMRT eine *contralateral* zur Pathologie liegende Sprachdominanz vermutet wurde, die mit der nachfolgenden invasiven Diagnostik nicht nachvollzogen werden konnte. Bei dem im Fallbericht beschriebenen Patienten zeigte sich in den non-invasiven Verfahren jedoch eine *ipsilateral* zur Pathologie liegende Sprachdominanz.

Eine invasive Sprachdominanzbestimmung wäre im vorliegenden Fall zur Erhärtung der Befunde wissenschaftlich wünschenswert gewesen. Da sich die in der fMRT lokalisierten Sprachareale aber in ausreichender Entfernung zum Zielort der Resektion befanden, wurde bei sich aus der Malignität ergebenden Operationsindikation und aufgrund des bestehenden Morbiditätsrisikos keine invasive Diagnostik zur Sprachlokalisation durchgeführt. Wie erwartet konnte nach Resektion des Tumors anamnestisch und in der neuropsychologischen Diagnostik kein Anhalt für ein postoperatives Sprachdefizit gefunden werden.

Der Fall verdeutlicht zunächst lediglich die bekannte Tatsache, dass auch bei rechtshändigen Patienten mit rechtshemisphärischer Pathologie eine rechtshemisphärische Sprachdominanz vorliegen kann. Deren Kenntnis kann Konsequenzen für das klinische Vorgehen (z.B. die Planung des Resektionsausmaßes) haben. In der Population der Rechtshänder ohne frühe linkshemisphärische Läsion wird wie bereits beschrieben nur

in 4% der Fälle eine atypische Sprachdominanz erwartet. Die Identifikation einer a priori seltenen atypischen Sprachdominanz ist für die Bewertung eines diagnostischen Verfahrens besonders wichtig, da sich eine Methode nur so von der simplen Voraussage einer typischen Sprachdominanz, die schon in den meisten Fällen eine korrekte Klassifikation ermöglicht, abheben kann. Für den klinischen Einsatz invasiver Methoden muss zudem berücksichtigt werden, dass bei bis zu 96% der rechtshändigen Patienten mit rechtshemisphärischer Pathologie die invasive Sprachdominanzbestimmung, die den Patienten einem substantiellen Morbiditätsrisiko aussetzt, ohne klinische Konsequenz bleiben wird. Vor diesem Hintergrund scheint der alternative Einsatz non-invasiver funktioneller Bildgebungsverfahren noch einmal erstrebenswerter, weil dieser auch bei geringer Wahrscheinlichkeit klinischer Konsequenzen gut vertretbar ist. Der beschriebene Fall zeigt diesbezüglich, dass die fTCD als non-invasives Verfahren eine ipsilateral zur Pathologie liegende atypische Sprachdominanz bei Patienten mit Hirntumoren erkennen kann.

8.4 Sprachdominanz bei Patienten mit linksseitiger TLE

In der Studie von Knake und Kollegen (2006) wurden 30 streng rechtshändige Patienten mit einer therapierefraktären linksseitigen TLE hinsichtlich ihrer Sprachdominanz mittels fTCD untersucht. Bei 24 Patienten war eine qualitativ ausreichende Messung zur Berechnung eines Lateralitätsindex möglich. Die Häufigkeit einer atypischen nicht lateralisierten oder rechtshemisphärischen Sprachdominanz wurde mit einer gesunden Kontrollgruppe (n=69) verglichen. Eine atypische Sprachdominanz trat mit 25% in der Gruppe der TLE Patienten gegenüber nur 4% in der Kontrollgruppe signifikant häufiger auf. In der Patientengruppe konnte weder ein korrelativer Zusammenhang mit klinischen Merkmalen wie der Anfallshäufigkeit oder der Erkrankungsdauer noch mit dem Alter oder der Intelligenz gefunden werden. Auch die erwartete Korrelation mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn zeigte sich nicht. Allerdings lag das höchste Alter bei Erkrankungsbeginn bei den Patienten mit rechtshemisphärischer Sprachdominanz bei 17 Jahren und bei nicht lateralisierter Sprache bei 20 Jahren und entsprach damit vorherigen Studien (Helmstaedter et al., 1997). Eine Korrelation mit der Händigkeit ergab sich bei dem homogenen Kollektiv aus gemäß dem Edinburgh Händigkeitsinventar streng rechtshändigen Patienten ($EHI \geq 80$; Oldfield, 1971) erwartungsgemäß nicht.

Die Studie zeigte, dass sich die fTCD als Verfahren zur Untersuchung der Häufigkeit interhemisphärischer Sprachshifts eignet. Die Etablierung von größeren Normkollektiven und entsprechende Vergleiche mit Gesunden sind mit dieser Methode ebenso möglich wie die Untersuchung von Patientenkollektiven, für die gegenwärtig keine der Sprachdominanzbestimmung im Hinblick auf einen epilepsiechirurgischen Eingriff angezeigt ist, weil sie z.B. unter medikamentöser Therapie anfallsfrei sind, wodurch die Stichproben vergrößert werden können.

9. Ausblick

Die Bestimmung der Sprachdominanz mittels fTCD zeigte sowohl in den hier eingebrachten Studien als auch in den in der Literatur beschriebenen Untersuchungen eine hohe Übereinstimmung mit dem Wada-Test. Die veröffentlichte Studienzahl zur fTCD bzw. das untersuchte Gesamtkollektiv ist aber aufgrund der geringeren Verbreitung der Methode im Vergleich zu den vorliegenden fMRT Studien kleiner. Zukünftige Studien sollten dezidiert Fälle untersuchen, bei denen andere non-invasive Bildgebungsverfahren keine Übereinstimmung mit invasiven Verfahren hinsichtlich der Sprachlateralisierung zeigen konnten, um zu prüfen, ob die fTCD bezüglich der *Lateralisierung* der Sprachfunktionen diesen Methoden überlegen sein könnte oder ob der kombinierte Einsatz mehrerer non-invasiver Verfahren für die Prognose postoperativer Defizite gewinnbringend sein kann.

Die positiven Ergebnisse der bisherigen Studien müssen hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf andere Kollektive und hier zuvorderst auf Patienten mit pathologischen Veränderungen hirnersorgender Gefäße wie z.B. arteriovenösen Malformationen oder Aneurysmen geprüft werden, um Aufschluss über eventuelle Auswirkungen veränderter Strömungsverhältnisse in den hirnersorgenden Gefäßen auf das Untersuchungsergebnis der fTCD zu erhalten.

Die fTCD ist wie beschrieben prinzipiell auch bei Kindern und geistig behinderten Menschen durchführbar. Für den klinischen Einsatz sind aber für diese Patientengruppen weitere Validierungsstudien mit einfacheren Sprachparadigmen notwendig. Die Untersuchung substantieller Gruppengrößen ist allerdings langwierig, da diese Patienten oftmals nicht mittels Wada-Test untersucht werden können bzw. eine kortikale Stimulation sprachrelevanter Areale nur in wenigen Fällen klinisch zu rechtfertigen ist

und folglich für viele Patienten ein durch invasive Diagnostik erhobenes Validierungskriterium fehlen wird.

Bisher erwiesen sich die Ergebnisse der fTCD als gut reproduzierbar. Daher wären mit der Methode auch Verlaufsuntersuchungen denkbar. Hierbei könnte z.B. die Sprachdominanz bei Kindern nach frühen Schädigungen im Bereich der sprachdominanten Hemisphäre im Verlauf der weiteren Sprachentwicklung im Vergleich zu Gesunden geprüft werden. Dies könnte weitere Informationen über neuroplastische Prozesse und deren Auftreten im Zeitverlauf liefern.

Daneben wäre eine Erweiterung des Paradigmenspektrums für den klinischen Gebrauch der fTCD wünschenswert, um so die prognostische Relevanz der Ergebnisse für postoperative Leistungseinbußen in anderen, insbesondere in den mit der nicht-sprachdominanten Hemisphäre assoziierten Funktionsbereichen zu evaluieren. Über die meisten bisherigen fTCD Studien hinausgehend könnten neben der Lateralisierung von Funktionen auf Gruppenebene unterschiedliche Lateralisierungstypen identifiziert, und deren Häufigkeit zwischen gesunden Kontrollgruppen und ausgewählten Patientenkollektiven verglichen werden. Hieraus ließen sich Informationen über die interhemisphärische funktionelle Reorganisation nach Hirnschädigungen ableiten.

10. Zusammenfassung

Die Bestimmung der individuellen Sprachdominanz stellt einen wichtigen Bestandteil der prächirurgischen Diagnostik bei Patienten mit fokalen Epilepsien dar, um im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes sprachtragende Hirnareale schonen zu können. Für Patienten mit Läsionen im linken Frontal- oder Temporallappen besteht eine erhöhte Chance einer atypischen nicht linkshemisphärischen Sprachdominanz, die mit anderen atypischen Funktionslokalisationen wie z.B. der Gedächtnisdominanz einher gehen kann, was sich für den postoperativen kognitiven Leistungsstatus als günstig erweist. Die vorliegenden Arbeiten befassten sich daher mit zwei Verfahren zur Sprachdominanzbestimmung, dem invasiven Wada-Test als Goldstandard und der fTCD als mögliche non-invasive Alternative. Bezüglich des Wada-Tests konnte in einer Umfragestudie an 23 Epilepsiezentren eine weiterhin verbreitete Anwendung des Wada-Tests trotz methodischer Kritik durch die befragten Kliniker und trotz vermehrtem Einsatz nicht invasiver Bildgebungsverfahren gezeigt werden. Der Einsatz scheint hierbei restriktiver, d.h. nicht mehr bei allen Epilepsiechirurgiekandidaten zu erfolgen, aber die Befragten möchten sich offenbar nicht bei allen Patienten auf die Ergebnisse der non-invasiven Bildgebung verlassen. Für die non-invasive fTCD konnte bezüglich der Sprachlateralisierung in einer der vorgelegten Studien eine hohe Übereinstimmung mit dem Wada-Test gefunden und damit die Ergebnisse vorhergehender Studien repliziert werden. Eine weitere Studie und ein Fallbericht lassen darauf schließen, dass mittels fTCD auch atypische Sprachdominanzen zuverlässig erkannt werden können. Die Erfahrungen mit der Methode zeigen, dass sie im Gegensatz zum Wada-Test und zu anderen Bildgebungsverfahren wie der fMRT besser mit Kindern und geistig Behinderten durchgeführt werden kann. Die fTCD erweist sich dem Wada-Test methodisch insofern überlegen, dass ihr Einsatz auch ohne medizinische Indikation und bei Gesunden zur Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen ethisch vertretbar ist. In einer der eingegangenen Studien wurde daher mittels fTCD die Häufigkeit verschiedener Sprachdominantypen bei TLE-Patienten und bei einem Kontrollkollektiv verglichen und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit einer atypischen Sprachdominanz bei den Patienten gezeigt.

Insgesamt wird die fTCD mit hoher Wahrscheinlichkeit zukünftig den Wada-Test zur Bestimmung der Sprachdominanz bei einem Teil der Patienten ersetzen können.

11. Literaturverzeichnis

- Aaslid, R. (1987). Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke*, 18(4), 771-775.
- Abou-Khalil, B. (2007). Methods for determination of language dominance: the Wada test and proposed noninvasive alternatives. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7 (6), 483-490.
- Acharya, J.N. & Dinner, D.S. (1997). Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14 (4), 311-325.
- Alpherts, W.C., Vermeulen, J. & van Veelen, C.W. (2000). The wada test: prediction of focus lateralization by asymmetric and symmetric recall. *Epilepsy Research*, 39 (3), 239-249.
- Anneken, K., Konrad, C., Dräger, B., Breitenstein, C., Kennerknecht, I., Ringelstein, E.B. & Knecht, S. (2004). Familial aggregation of strong hemispheric language lateralization. *Neurology*, 63 (12), 2433-2435.
- Basic, S., Hajnsek, S., Poljakovic, Z., Basic, M., Culic, V. & Zadro I (2004). Determination of cortical language dominance using functional transcranial Doppler sonography in left-handers. *Clinical Neurophysiology*, 115 (1), 154-160.
- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W. & Duncan, J. (2007). The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia*, 48 (3), 546-552.
- Baxter, L.C., Saykin, A.J., Flashman, L.A., Johnson, S.C., Guerin, S.J., Babcock, D.R. & Wishart, H.A. (2003). Sex differences in semantic language processing: a functional MRI study. *Brain and Language*, 84 (2), 264-272.
- Benke, T., Koylu, B., Visani, P., Karner, E., Brenneis, C., Bartha, L., Trinka, E., Trieb, T., Felber, S., Bauer, G., Chemelli, A. & Willmes, K. (2006). Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*, 47 (8), 1308-1319.
- Benson, R.R., FitzGerald, D.B., LeSueur, L.L., Kennedy, D.N., Kwong, K.K., Buchbinder, B.R., Davis, T.L., Weisskoff, R.M., Talavage, T.M., Logan, W.J., Cosgrove, G.R., Belliveau, J.W. & Rosen, B.R. (1999). Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*, 52 (4), 798-809.
- Bergin, P.S., Thompson, P.J., Baxendale, S.A., Fish, D.R. & Shorvon, S.D. (2000). Remote memory in epilepsy. *Epilepsia*, 41 (2), 231-239.
- Binder, J.R., Swanson, S.J., Hammeke, T.A., Morris, G.L., Mueller, W.M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J.A., Rao, S.M. & Houghton, V.M. (1996). Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology*, 46 (4), 978-984.
- Borbély, K., Gjedde, A., Nyáry, I., Czirják, S., Donauer, N., Buck, A. (2003). Speech activation of language dominant hemisphere: a single-photon emission computed tomography study. *Neuroimage*, 20 (2), 987-994.
- Brázdil, M., Chlebus, P., Mikl, M., Pazourková, M., Krupa, P. & Rektor, I. (2005). Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - an fMRI study. *European Journal of Neurology*, 12 (4), 268-275.
- Bryden, M.P. (1975). Speech lateralization in families: a preliminary study using dichotic listening. *Brain and Language*, 2 (2), 201-211.

- Catani, M., Allin, M.P., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M.M., Murray, R.M. & Jones, D.K. (2007) Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 104 (43), 17163-17168.
- Clements, A.M., Rimrodt, S.L., Abel, J.R., Blankner, J.G., Mostofsky, S.H., Pekar, J.J., Denckla & M.B., Cutting, L.E. (2006). Sex differences in cerebral laterality of language and visuospatial processing. *Brain and Language*, 98 (2), 150-158.
- Deblaere, K., Boon, P.A., Vandemaele, P., Tieleman, A., Vonck, K., Vingerhoets, G., Backes, W., Defreyne, L. & Achten, E. (2004). MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*, 46 (6), 413-420.
- Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H. & Ringelstein, E.B. (1997). AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *Journal of Neuroscience Methods*, 75 (2), 147-154.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Henningsen & H., Ringelstein, E.B. (1999). Funktionelle TCD: Vergleich mit der funktionellen Magnetresonanztomographie. *Klinische Neuropsychologie*, 30, 292-298.
- Deppe, M., Ringelstein, E.B. & Knecht, S. (2004). The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage*, 21 (3), 1124-1146.
- Devinsky, O., Perrine, K., Hirsch, J., McMullen, W., Pacia, S. & Doyle, W., (2000). Relation of Cortical Language Distribution and Cognitive Function in Surgical Epilepsy Patients. *Epilepsia*, 41 (4), 400-4004.
- Dodel, R., Rosenow, F. & Hamer, H.M. (2007). Die Kosten der Epilepsie in Deutschland. *Pharmazie in unserer Zeit*, 36 (4), 298-305.
- Driver, J. (2002). Störungen der Aufmerksamkeit. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 269-281). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Duschek, S & Schandry, R. (2003). Functional transcranial Doppler sonography as a tool in psychophysiological research. *Psychophysiology*, 40 (3), 436-454.
- Elger, C.E., Helmstaedter, C. & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet of Neurology*, 3 (11), 663-672.
- Engel, J., Jr., Rausch, R., Lieb, J.P., Kuhl, D.E. & Crandall, P.H. (1981). Correlation of criteria used for localizing epileptic foci in patients considered for surgical therapy of epilepsy. *Annals of Neurology*, 9 (3), 215-224.
- Fiez, J.A., Raichle, M.E., Balota, D.A., Tallal, P. & Petersen, S.E. (1996). PET activation of posterior temporal regions during auditory word presentation and verb generation. *Cerebral Cortex*, 6 (1), 1-10.
- Friederici, A.D. (2002). Neurobiologische Grundlagen der Sprache. In: H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 367-377). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Frost, J.A., Binder, J.R., Springer, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S., Rao, S.M. & Cox, R.W. (1999). Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain*, 122 (Pt 2), 199-208.
- Gaillard, W.D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P.H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P.L., Sachs, B., Sato, S., Vezina, L.G., Frattali, C. & Theodore, W.H. (2004). fMRI language task panel improves determination of language dominance. *Neurology*, 63(8), 1403-1408.

- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J. & Elger, C.E. (2004). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia*, 45 (8), 960-962.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J., Elger, C.E. & Helmstaedter, C (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain*, 128(Pt 12), 2822-2829.
- Haag, A., Preibisch, C., Sure, U., Knake, S., Heinze, S., Krakow, K., Rosenow, F. & Hamer, H.M. (2006). Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography. *Epilepsy and Behavior*, 8 (1), 336-40.
- Haag, A., Knake, S., Hamer, H.M., Boesebeck, F., Freitag, H., Schulz, R., Baum, P., Helmstaedter, C., Wellmer, J., Urbach, H., Hopp, P., Mayer, T., Hufnagel, A., Jokeit, H., Lerche, H., Uttner, I., Meencke, H.-J., Meierkord, H., Pauli, E., Runge, U., Saar, J., Trinka, E., Benke, T., Vulliemoz, S., Wiegand, G., Stephani, U., Wieser, H.G., Rating, D., Werhahn, K., Noachtar, S., Schulze-Bonhage, A., Wagner, K., Alpherts, W.C.J., van Emde Boas, W. & Rosenow, F. (2008). The Wada-Test in Austrian, Dutch, German and Swiss Epilepsy Centers from 1970 to 2007 - a review of 1421 procedures. *Epilepsy & Behavior*, in press
- Hamer, H.M., Wyllie, E., Stanford, L., Mascha, E., Kotagal, P. & Wolgamuth, B. (2000). Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia*, 41(5), 554-563.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D.B. & Elger, C.E. (1997). Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain and Cognition*, 33(2), 135-50.
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M. & Elger, C.E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54 (4), 425-432.
- Helmstaedter, C. (2004a) Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 5 (Suppl. 1), S45-S55.
- Helmstaedter, C., Brosch, T., Kurthen, M. & Elger, C.E. (2004b). The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain*, 127(Pt 7), 1518-1525.
- Jäncke, L. (2002). Funktionelle Links-rechts Asymmetrien. In: H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 635-645). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Janzsky, J., Janszky, I., Schulz, R., Hoppe, M., Behne, F., Pannek, H.W. & Ebner, A. (2005). Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain*, 128(Pt 2), 395-404.
- Jones-Gotman, M., Rouleau, I. & Snyder, P.J. (1997). Clinical and research contributions of the intracarotid amobarbital procedure to neuropsychology. *Brain and Cognition*, 33(1), 1-6.
- Kaplan, A.M., Bandy, D.J., Manwaring, K.H., Chen, K., Lawson, M.A., Moss, S.D., Duncan, J.D., Wodrich, D.L., Schnur, J.A. & Reiman, E.M. (1999). Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. *Journal of Neurosurgery*, 91(5), 797-803.

- Karnath, H.-O. & Kammer, T. (2002). Manifestation von Frontalhirnschädigungen. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 515-528). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Kim, H., Yi, S., Son, E.I. & Kim, J. (2003). Material-specific memory in temporal lobe epilepsy: effects of seizure laterality and language dominance. *Neuropsychology*, 17 (1), 59-68.
- Klöppel, S. & Büchel, C. (2005). Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Current Opinions in Neurology*, 18 (4), 418-423.
- Knake, S., Haag, A., Hamer, H.M., Dittmer, C., Bien, S., Oertel, W.H. & Rosenow, F. (2003). Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *Neuroimage*, 19 (3), 1228-1232.
- Knake, S., Haag, A. & Rosenow, F. (2004) Intracarotid amobarbital test and fTCD in the lateralization of memory and language. In Rosenow, F. & Lüders, H. (Eds.), *Presurgical Assessment of the Epilepsies with Clinical Neurophysiology and Functional Imaging*, 1st ed. (pp. 257-272). Amsterdam: Elsevier.
- Knake, S., Haag, A., Pilgramm, G., Dittmer, C., Reis, J., Assmann, H., Oertel, W.H., Rosenow, F. & Hamer, H.M. (2006). Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: a functional transcranial Doppler sonography study of brain plasticity. *Epilepsy and Behavior*, 9 (2), 345-348.
- Knecht, S., Henningsen, H., Deppe, M., Huber, T., Ebner, A. & Ringelstein, E.B. (1996). Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport*, 7 (3), 820-824.
- Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., Ringelstein, E.B., 1998a. Noninvasive Determination of Language Lateralization by Functional Transcranial Doppler Sonography. A Comparison with the Wada Test. *Stroke*, 29 (1), 82-86.
- Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E.B., Wirtz, M., Lohmann, H., Dräger, B., Huber, T., Henningsen, H., 1998b. Reproducibility of Functional Transcranial Doppler Sonography in Determining Hemispheric Language Lateralization. *Stroke*, 29 (6), 1155-1159.
- Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., Ringelstein, E.B. & Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, 23 (Pt 12), 2512-2518.
- Kubu, C.S., Lineweaver T.T. & Chelune G.J. The role of neuropsychological assessment in the presurgical evaluation of epilepsy surgery candidates. In Rosenow F, Lüders H (Eds.), *Presurgical Assessment of the Epilepsies with Clinical Neurophysiology and Functional Imaging*, 1st ed. (pp. 245-256). Amsterdam: Elsevier.
- Kurthen, M. (1992). Der intrakarotidale Amobarbitaltest – Indikation – Durchführung – Ergebnisse. *Der Nervenarzt*, 63 (12), 713-24.
- Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan, D., Marsault, C. & Baulac, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, 54 (8), 1625-1632.

- Lineweaver, T.T., Morris, H.H., Naugle, R.I., Najm, I.M., Diehl, B. & Bingaman, W. (2006). Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, 47 (11), 1895-1903.
- Loddenkemper, T., Morris, H.H., Lineweaver, T.T. & Kellinghaus, C. (2007). Repeated intracarotid amobarbital tests. *Epilepsia*, 48 (3), 553-558.
- Loring, D.W., Meador, K.J., Lee, G.P., King, D.W., Nichols, M.E., Park, Y.D., Murro, A.M., Gallagher, B.B. & Smith, J.R. (1995). Wada memory asymmetries predict verbal memory decline after anterior temporal lobectomy. *Neurology*, 45 (7), 1329-1333.
- Martin, R.C. & Grote, C.L. (2002). Controversies in epilepsy and behavior: Does the Wada-Test predict memory decline following epilepsy surgery? *Epilepsy and Behavior*, 3 (1), 4-15.
- Meador, K.J. (2004). Ambiguous language in Wada evaluations. *Epilepsia*, 45 (Suppl. 4), 24-25.
- Michelucci, R., Valzania, F., Passarelli, D., Santangelo, M., Rizzi, R., Buzzi, A.M., Tempestini, A. & Tassinari, C.A. (1994). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology*, 44(9), 1697-1700.
- Milner, B. (1962). Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Transactions of the American Neurological Association*, 87, 624-6.
- Milner, B. (1997). Amobarbital memory testing: some personal reflections. *Brain and Cognition*, 33 (1), 14-17.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Papanicolaou, A.C., Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., Willmore, L.J., Wheless, J.W., Constantinou, J.E., Maggio, W.W. & Gormley, W.B. (1999). Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *Journal of Neurosurgery*, 90 (1), 85-93.
- Patariaia, E., Simos, P.G., Castillo, E.M., Billingsley-Marshall, R.L., McGregor, A.L., Breier, J.I., Sarkari, S. & Papanicolaou, A.C. (2004). Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. *Neurology*, 63 (10), 1825-1832.
- Pelletier, I., Sauerwein, H.C., Lepore, F., Saint-Amour, D. & Lassonde, M. (2007). Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disorders*, 9 (2), 111-126.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M., Raichle, M.E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331 (6157), 585-589.
- Petersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., Mintun, M. & Raichle, M.E. (1989). Positron Emission Tomographic Studies of the Processing of Single Words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1 (2), 153-170.
- Rabin, M.L., Narayan, V.M., Kimberg, D.Y., Casasanto, D.J., Glosser, G., Tracy, J.I., French, J.A., Sperling, M.R. & Detre, J.A. (2004). Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain*, 127 (Pt 10), 2286-2298.
- Rausch, R. (1993). Intraarterial amobarbital procedures. In J. Engel, Jr. (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (pp. 341-57). New York: Raven Press.

- Richardson, M.P., Strange, B.A., Thompson, P.J., Baxendale, S.A., Duncan, J.S. & Dolan, R.J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, 27 (Pt 11), 2419-2426.
- Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G. & Mattle, H.P. (1999). Determination of language dominance: Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology*, 52 (8), 1591-1596.
- Rosenow, F., Hamer, H.M., Knake, S., Katsarou, N., Fritsch, B., Oertel, W.H., Shiratori, K. & Lüders, H.O. (2001). Lateralisierende und lokalisierende Anfallssymptome – Bedeutung und Anwendung in der klinischen Praxis. *Der Nervenarzt*, 72 (10), 743-749.
- Rosenow, F. & Lüders, H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124 (9), 1683-1700.
- Sabsevitz, D.S., Swanson, S.J., Morris, G.L., Mueller, W.M. & Seidenberg, M. (2001). Memory outcome after left anterior temporal lobectomy in patients with expected and reversed Wada memory asymmetry scores. *Epilepsia*, 42 (11), 1408-1415.
- Setoain, X., Arroyo, S., Lomeña, F., Pavía, J., Pareto, D., Boget, T., Bargalló, N., Rumià, J., Fuster, D., Fuertes, S. & Pons F. (2004). Can the Wada test evaluate mesial temporal function? A SPECT study. *Neurology*, 62 (12), 2241-2246.
- Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Pugh, K.R., Constable, R.T., Skudlarski, P., Fulbright, R.K., Bronen, R.A., Fletcher, J.M., Shankweiler, D.P., Katz, L. & Gore, J.C. (1995). Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 373 (6515), 607-609.
- Shorvon, S.D. (1996). The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia*, 37 (Suppl. 2), S1-S3.
- Shulman, M.B. (2000). The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. *Epilepsy and Behavior*, 1 (6), 384-395.
- Simkins-Bullock, J. (2000). Beyond speech lateralization: a review of the variability, reliability, and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychology Review*, 10 (1), 41-74.
- Snyder, P.J. & Harris, L.J. (1997). The intracarotid amobarbital procedure: an historical perspective. *Brain and Cognition*, 33 (1), 18-32.
- Sommer, I.E., Ramsey, N.F., Mandl, R.C. & Kahn, R.S. (2002). Language lateralization in monozygotic twin pairs concordant and discordant for handedness. *Brain*, 125 (Pt 12), 2710-2718.
- Springer, J.A., Binder, J.R., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Frost, J.A., Bellgowan, P.S.F., Brewer, C.C., Perry, H.M., Morris, G.L. & Mueller, W.M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects- a functional MRI study. *Brain*, 122 (Pt 11), 2033-2045.
- Squire, L.R. & Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*, 93 (24), 13515-13522.
- Stefan, H. (1999). *Epilepsien*, 3. völlig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Thieme.
- Strauss, E., Gaddes, W.H. & Wada, J. (1987). Performance on a free-recall verbal dichotic listening task and cerebral dominance determined by the carotid amytal test. *Neuropsychologia*, 25 (5), 747-753.

- Stroobant, N. & Vingerhoets, G. (2000). Transcranial Doppler ultrasonography monitoring of cerebral hemodynamics during performance of cognitive tasks: a review. *Neuropsychology Review*, 10 (4), 213-231.
- Stroobant, N. & Vingerhoets, G. (2001). Test-retest reliability of functional transcranial Doppler ultrasonography. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 27 (4), 509-514.
- Swanson, S.J., Sabsevitz, D.S., Hammeke, T.A. & Binder, J.R. (2007). Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychology Review*, 17 (4), 491-504.
- Téllez-Zenteno, J.F., Dhar, R. & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128 (Pt 5), 1188-1198.
- Ullsperger, M. & Cramon, D.Y. (2002). Funktionen frontaler Strukturen. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 505-514). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Urbach, H., Kurthen, M., Klemm, E., Grunwald, T., Van Roost, D., Linke, D.B., Biersack, H.J., Schramm, J. & Elger, C.E. (1999). Amobarbital effects on the posterior hippocampus during the intracarotid amobarbital test. *Neurology*, 52 (8), 1596-1602.
- Urbach, H., von Oertzen, J., Klemm, E., Koenig, R., Linke, D.B., Kurthen, M., Schramm, J. & Elger, C.E. (2002). Selective middle cerebral artery Wada tests as a part of presurgical evaluation in patients with drug-resistant epilepsies. *Epilepsia*, 43 (10), 1217-1223.
- van der Kallen, B.F., Morris, G.L., Yetkin, F.Z., van Erning, L.J., Thijssen, H.O. & Haughton, V.M. (1998). Hemispheric language dominance studied with functional MR: preliminary study in healthy volunteers and patients with epilepsy. *American Journal of Neuroradiology (AJNR)*, 19 (1), 73-77.
- Wada, J.A. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium Amytal in man. *Igaku to Seibutsugaku*, 14, 221-222.
- Wada, J.A. (1997). Clinical experimental observations of carotid artery injections of sodium amytal. *Brain and Cognition*, 33 (1), 11-13.
- Weber, B., Fliessbach, K., Lange, N., Kügler, F. & Elger, C.E. (2007) Material-specific memory processing is related to language dominance. *Neuroimage*, 37 (2), 611-617.
- Widder, B. (1999). *Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien*. 5. Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Wieser, H.G., Muller, S., Schiess, R., Khan, N., Regard, M., Landis, T., Bjeljac, M., Buck, A., Valavanis, A., Yasargil, G. & Yonekawa, Y. (1997). The anterior and posterior selective temporal lobe amobarbital tests: angiographic, clinical, electroencephalographic, PET, SPECT findings, and memory performance. *Brain and Cognition*, 33 (1), 71-97.
- Willmes, K. (2002). Mathematische Leistungen und Akalkulien. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 417-435). Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Woermann, F.G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., Okujava, M., Wolf, P., Tuxhorn, I. & Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, 61 (5), 699-701.

- Woods, R.P., Dodrill, C.B. & Ojemann, G.A. (1988). Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Annals of Neurology*, 23 (5), 510-518.
- Zatorre, R.J. (1989). Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia*, 27(10), 1207-1219.
- Zola-Morgan, S. & Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 547-563.

Anhang

Nachdrucke der Publikationen



The Wada test in Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers from 2000 to 2005: a review of 1421 procedures

A. Haag^{a,*}, S. Knake^a, H.M. Hamer^a, F. Boesebeck^b, H. Freitag^c, R. Schulz^c, P. Baum^d, C. Helmstaedter^e, J. Wellmer^e, H. Urbach^e, P. Hopp^f, T. Mayer^f, A. Hufnagel^g, H. Jokeit^h, H. Lercheⁱ, I. Uttnerⁱ, H.-J. Meencke^j, H. Meierkord^k, E. Pauli^l, U. Runge^m, J. Saarⁿ, E. Trinka^o, T. Benke^o, S. Vulliemoz^p, G. Wiegand^q, U. Stephani^q, H.G. Wieser^r, D. Rating^s, K. Werhahn^t, S. Noachtar^u, A. Schulze-Bonhage^v, K. Wagner^v, W.C.J. Alpherts^w, W. van Emde Boas^w, F. Rosenow^a, for the Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie e.V.

^a *Interdisciplinary Epilepsy Center at the University Hospitals Giessen and Marburg, Germany*

^b *Department of Neurology, University Hospital Münster, Münster, Germany*

^c *Epilepsy Center Bethel, Bielefeld, Germany*

^d *Department of Neurology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany*

^e *Department of Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany*

^f *Epilepsy Center Kleinwachau, Radeberg, Germany*

^g *Department of Neurology, University Hospital Essen, Essen, Germany*

^h *Swiss Epilepsy Center Zürich, Zürich, Switzerland*

ⁱ *Department of Neurology, University Hospital Ulm, Ulm, Germany*

^j *Epilepsy Center Berlin-Brandenburg Herzberge, Berlin, Germany*

^k *Department of Neurology, University Hospital Charité, Berlin, Germany*

^l *Department of Neurology, University Hospital Erlangen, Erlangen, Germany*

^m *Epilepsy Center Greifswald, Greifswald, Germany*

ⁿ *Epilepsy Center Kehl-Kork, Kehl-Kork, Germany*

^o *Department of Neurology, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria*

^p *Presurgical Epilepsy Evaluation Unit, University Hospital, Geneva, Switzerland*

^q *Department of Pediatric Neurology, University Hospital Kiel, Kiel, Germany*

^r *Department of Neurology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland*

^s *Department of Neurology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany*

^t *Department of Neurology, University Hospital Mainz, Mainz, Germany*

^u *Department of Neurology, University Hospital München, Munich, Germany*

^v *Department of Neurology, University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany*

^w *Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Heemstede, The Netherlands*

Received 12 December 2007; revised 4 February 2008; accepted 19 February 2008

Abstract

Twenty-six Austrian, Dutch, German, and Swiss epilepsy centers were asked to report on use of the Wada test (intracarotid amobarbital procedure, IAP) from 2000 to 2005 and to give their opinion regarding its role in the presurgical diagnosis of epilepsy. Sixteen of the 23 centers providing information had performed 1421 Wada tests, predominantly the classic bilateral procedure (73%). A slight nonsignificant decrease over time in Wada test frequency, despite slightly increasing numbers of resective procedures, could be observed. Com-

* Corresponding author. Address: Department of Neurology, Interdisciplinary Epilepsy Center, University of Marburg, Rudolf-Bultmann-Strasse 8, 35033 Marburg, Germany. Fax: +49 6421 2865208.

E-mail address: haag@staff.uni-marburg.de (A. Haag).

plication rates were relatively low (1.09%; 0.36% with permanent deficit). Test protocols were similar even though no universal standard protocol exists. Clinicians rated the Wada test as having good reliability and validity for language determination, whereas they questioned its reliability and validity for memory lateralization. Several noninvasive functional imaging techniques are already in use. However, clinicians currently do not want to rely solely on noninvasive functional imaging in all patients.

© 2008 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Wada test; Intracarotid amobarbital procedure; Epilepsy surgery; Language; Memory; Lateralization

1. Introduction

In the presurgical workup of patients with epilepsy, the Wada test, or so-called intracarotid amobarbital procedure (IAP), is considered the gold standard in lateralizing language and memory function [1,2]. In addition to its use in lateralizing eloquent cortex, the Wada test has been demonstrated to contribute to the lateralization of the epileptogenic zone [3–5] and may therefore also help to better predict postsurgical seizure outcome [6–8].

Requiring catheterization of the internal carotid artery, the Wada test carries the risk of morbidity. In a survey study by Rausch and colleagues, including data from 71 epilepsy centers, complication rates varied between 0 and 5%, with a majority of centers reporting complication rates below 1% per year [9]. Apart from its invasive nature, concerns have been raised particularly about the test's reliability and predictive value with respect to postoperative memory decline [10–13].

Overall evaluation of the Wada test is furthermore limited, as no universally accepted standardized protocol exists [9,14]. Furthermore, clinical indications differ among epilepsy centers: in some institutions the Wada test is a standard diagnostic tool, whereas in others, only selected patients undergo the procedure [9,15].

In an attempt to replace this invasive method for functional lateralization or at least to reduce the frequency of use of the Wada test, in recent years, several noninvasive tools for human brain mapping have been introduced and compared with the Wada test as the gold standard [16–24].

We therefore were interested in evaluating Wada test practice from 2000 to 2005 and clinicians' attitudes toward the test with respect to the availability of these alternative techniques and the controversies concerning reliability, predictive value, and safety.

2. Methods

Twenty-six German, Swiss, Austrian, and Dutch epilepsy centers represented in the Arbeitsgemeinschaft prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie e.V. were asked to participate. We designed a half-standardized questionnaire, which was consigned via e-mail or mail to the heads of the epilepsy centers. Information was to be provided either by the head of the center or by a representative involved in clinical application of the Wada test. We asked that the questionnaire be returned by fax. Data were handled confidentially, and anonymous presentation of the data was ensured.

The first part of the survey comprised questions on Wada test frequency, staff involved, additional examinations, and types of language and memory stimulus material presented. We inquired information about clinical indications, complications, and morbidity associated with the procedure. Representatives were asked to report the number of resective surgical treatments per year between 2000 and 2005. In addition, participants were asked if they agreed (or disagreed) with six statements about the value of the method (e.g., "The Wada test is presently indispensable") and to rate the reliability and validity of the test with respect to language and memory lateralization on a 4-point Likert scale (low reliability/validity, moderate reliability/validity, reliable/valid, very reliable/valid). Information was collected on other noninvasive and invasive methods for language and/or memory lateralization, used as either a supplement or an alternative to the Wada test.

Data were analyzed mostly descriptively. Mean differences in Wada tests and ratios of Wada tests to surgical treatments per year were analyzed with nonparametric Friedman tests. Nonparametric Spearman ρ values were calculated for correlation analysis.

3. Results

Twenty-three representatives of 26 epilepsy centers (89%), who were either neurologists or neuropsychologists, returned the questionnaire. As 7 centers (30%) did not perform Wada tests, there were a total of 16 centers that had performed Wada tests during the aforementioned period: 1 Austrian, 1 Dutch, 3 Swiss, and 11 German centers. One center stopped performing Wada tests in 2002, one started in 2003, and another center started in 2005. Of the 7 centers that did not perform Wada tests, 3 reported referring patients to other centers and 5 stated plans for introduction of the method in the next few years.

3.1. Wada test frequency

A total of 1421 Wada tests had been carried out by the 16 centers, with a decrease over time from 282 tests in 2000 to 210 in 2005 (Friedman test, $P > 0.05$, n.s.), ranging from 5 to 333 tests per center (mean from <1 to > 50 tests per year).

Information about resective epilepsy surgeries was provided by 15 of the 16 centers. At these centers, 1386 Wada test procedures and 3681 resective surgical procedures had been performed. An increase in surgical treatments from 582 in 2000 to 646 in 2005 was reported (Fig. 1). There was a great diversity in numbers of resective procedures, ranging from 11 to 703 procedures per center.

When Wada test frequency and number of surgeries were compared, the overall ratio of Wada tests to surgical treatments was 38%, varying substantially across centers,

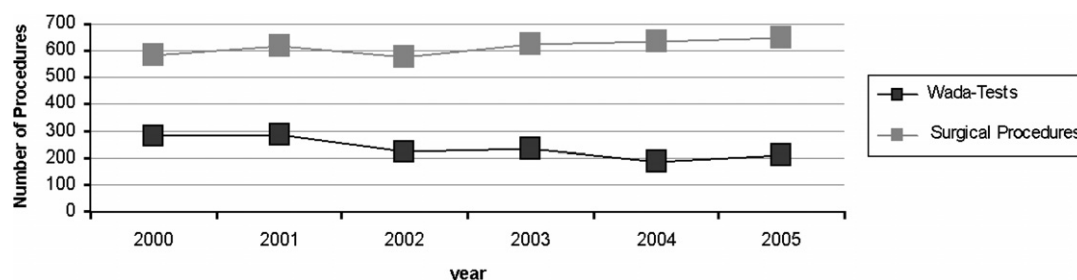


Fig. 1. Number of Wada tests and corresponding number of epilepsy surgeries per year (data from 15 of the 16 centers using the Wada test).

with the lowest ratio being 8% and the highest 110% (mean = $44 \pm 32\%$). The ratio of Wada tests to surgical treatment decreased from 56% ($\pm 45\%$) in 2000 to 35% ($\pm 39\%$) in 2005; however, the decrease was not statistically significant (Friedman test, $P > 0.05$).

3.2. Types of Wada tests

The highest rate was reported for the classic bilateral procedure (73%), followed by unilateral testing (15% left-sided, 8% right-sided). The lowest proportion comprised selective procedures (4%), which were mostly unilateral. The classic procedure of consecutive bilateral testing had been performed at all but one center, with seven centers (44%) employing only this type of procedure. One-sided Wada tests were performed at nine centers (56%) and selective procedures were conducted at four centers (25%). One center had changed from bilateral testing to unilateral testing in the majority of cases, but returned to bilateral testing with the introduction of methohexital.

Resembling the disparities in the total number of procedures per center, the proportion of the different types of procedures also spread considerably. Ten centers reported greater than 90% bilateral internal carotid artery injections, three centers more than 60% unilateral procedures, and two centers predominantly selective procedures ($>70\%$).

3.3. Drug dosage and monitoring of hemispheric inactivation

Apart from cerebral angiography (all centers) and EEG and ECG (all but one center), injection of a SPECT tracer (three centers) and Doppler sonography (one center) during the Wada test were reported to control barbiturate flow and drug action.

All 16 centers reported using amobarbital, with the standard dose varying between 100 and 200 mg per injection (mean = 139.7 ± 28 mg). One center reported injecting 3 mg methohexital for the selective Wada test.

3.4. Complications

Representatives of 15 of the 16 centers provided information about complications. The complications presented here correspond to 1373 Wada tests. Seven centers (47%) reported having experienced complications related to the

Wada test, whereas the remaining eight centers did not. Respondents from 11 centers (69%) stated that there were no cases with enduring morbidity caused by a Wada test.

A total of 15 complications were reported (Table 1), resulting in an overall complication rate of 1.09%, ranging from 0 to 20% across centers. The rate of complications with permanent morbidity was 0.36%. The extraordinarily high complication rate at one center represents only one complication, as this center performed only five Wada tests. Apart from this center, the highest complication rate was 8% without permanent deficit and 3% with ongoing deficit, respectively. The number of Wada tests performed at a center and the corresponding complication rate did not correlate significantly (Spearman's $\rho = -0.09$, $P = 0.74$).

3.5. Staff involved

At all of the 16 centers performing the Wada test, at least one neurologist/epileptologist was present during the Wada tests. At all but one center, at least one radiologist, and at 15 centers a psychologist, was routinely present. At 14 centers, radiology technicians, and at 11 centers EEG technicians, attended the Wada tests. Less frequently involved were anesthetists (3 centers), engineers (twice), and neurosurgeons (1 center).

3.6. Language and memory assessment

Representatives of 15 centers provided information about language and memory testing, whereas one respon-

Table 1
Reported complications (15 centers, 1373 Wada tests)

| Complication | Frequency |
|---|--------------------------------|
| Prolonged somnolence | 2 |
| Intermittent blurred vision | 1 |
| Intermittent psychotic reaction | 1 |
| Groin hematoma | 1 |
| Thrombosis of arteria dorsalis pedis | 2 |
| Internal carotid artery dissection | 3 |
| Partial middle cerebral artery infarction | 1 ^a |
| Brainstem and thalamus infarction | 1 ^a (selective IAP) |
| Microembolic brainstem infarction | 1 ^b |
| Posterior inferior cerebellar artery infarction | 1 ^a |
| Retinal thrombosis | 1 ^a |

^a Complications causing permanent morbidity.

^b No follow-up data.

dent answered only the part of the survey about examining memory, referring to selective procedures, which did not include any language assessment.

Thirteen of the 15 centers applied a formalized test protocol for language and memory, using expressive and receptive language tasks as well as verbal and figural stimulus material, assessing mostly memory via both free recall and recognition. For language testing, following verbal instructions, confrontational naming and sentence repetition were the tasks typically performed. More than half of the centers used counting or calculating as a language task. Less frequently, word explanation (6 centers) and word generation (3 centers) were parts of the test protocol. A laterality index was calculated by 9 centers, although the mode of calculation differed across centers. The other centers used mostly a categorical description for language dominance.

Regarding evaluation of memory, 15 of the 16 centers (94%) employed a pre-Wada test (e.g., without hemispheric inactivation) before the regular procedure. All 16 centers reported using different types of stimulus material for memory testing, presented mostly vocally and visually (14 centers, 88%). Two centers reported presenting the material only visually. At all centers, patients were asked to memorize objects and, at all but one center, words. Ten centers used abstract figures, whereas only five centers presented faces. Eight centers used other types of stimuli, among them colors, whole sentences, body commands or idioms, numbers, decks of cards, and concrete objects instead of pictures. The number of items presented varied between 5 and 64 (mean \pm SD = 18.0 ± 14). Memory was tested via forced-choice recognition at all centers. Patients had to choose targets from 2 to 28 items (mean \pm SD = 5.7 ± 6.1). Fourteen centers (88%) additionally asked patients to freely recall the presented items. Ten centers calculated a laterality index for memory using different calculation formulas.

3.7. Clinical indications

The majority of the representatives agreed with the clinical indications suggested in the survey. Some respondents added clinical indications (Table 2).

3.8. Reliability/validity ratings and estimation of current and future importance

The majority of respondents estimated the Wada test to be reliable and valid for determination of language dominance. They questioned its ability to reliably and validly measure unilateral memory function (Fig. 2). This was similar to the respondents' ratings of the current and future role of the method and the suspected decrease in Wada test frequency (Fig. 3).

3.9. Alternative imaging methods

Functional MRI was the most frequently used noninvasive method for language and memory lateraliza-

Table 2

Agreement with indications for the Wada test suggested in the survey, and additional indications suggested by clinicians

| Clinical indication | Agreement |
|---|----------------|
| <i>Suggested in the survey</i> | % ^a |
| Left mesiotemporal resection | 80 |
| Resection of potentially relevant language areas | 81 |
| Evidence from noninvasive imaging techniques that language-relevant areas might be involved | 94 |
| <i>Added by respondents</i> | N ^b |
| Neuropsychological profile indicating high risk of postoperative memory decline | 3 |
| High memory demands in the patient's profession | 1 |
| Unexpected seizure semiology | 1 |
| Hemispherectomy | 2 |
| Callosotomy | 1 |
| Spike suppression to detect fast spike propagation to the contralateral hemisphere in case of bilateral spiking | 1 |

^a Percentage of respondents who agreed with the statement.

^b Number of respondents who added the clinical indication.

tion/localization. Less frequently employed were the dichotic listening test, functional transcranial Doppler sonography (fTCD), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), near-infrared spectroscopy (NIRS), positron emission tomography (PET), and event-related potentials (N400/N300). The use of magnetoencephalography (MEG) was not reported by any center.

Among invasive techniques the additional or alternative use of electrical stimulation of subdural grid electrodes, as well as intraoperative cortical stimulation, was frequently reported, predominantly for language localization. Intraoperative cooling was added by one respondent (Table 3).

4. Discussion

With more than 1400 Wada tests performed over 6 years at 16 of 23 epilepsy centers that participated in this survey study, the Wada test remains a commonly used procedure. Centers employed mostly the classic procedure with internal carotid artery injection and bilateral consecutive investigation of both hemispheres. As there was a slight increase in resective surgeries, the slight reduction in Wada test frequency observed over this time means that its use is decreasing. The ratio of Wada tests to surgical treatment (56% in 2000 and 35% in 2005) provides a rough idea of the proportion of presurgical candidates who undergo the procedure, but in several cases the Wada test or resection could have been performed outside the period in question. Probably because of the wide spread in ratios across centers, the change in the ratio of Wada tests to surgical treatment did not reach statistical significance.

Complication rates in our study were comparable to those in a former survey in which the rates ranged from 0 to 5% [9], but slightly lower than those in one single-center study [25]. The hypothesis that centers that frequently perform Wada tests experience lower complication rates

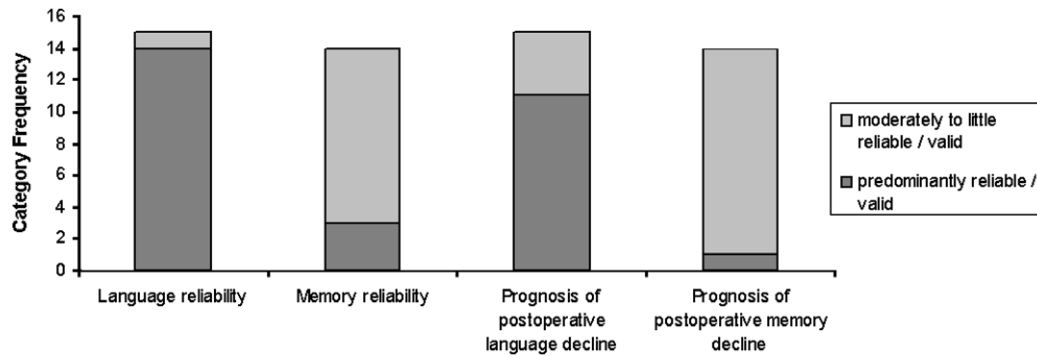


Fig. 2. Respondents' ratings of the reliability and validity of the Wada test for language and memory lateralization.

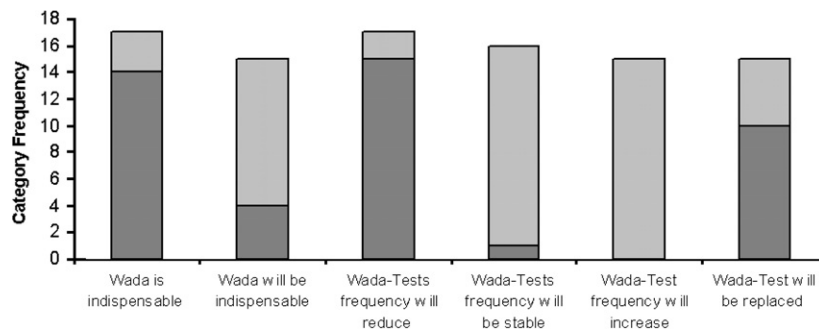


Fig. 3. Respondents' ratings of the current and future frequency and relevance of the Wada test.

was not supported, as most complications were associated with the angiography and not with the injection of amobarbital/methohexital itself. Therefore, the number of angiographies may be a more appropriate predictor of Wada test-associated morbidity.

The respondents estimated the reliability and validity of the Wada test for memory lateralization as moderate to low, which will probably also lower the impact of Wada test results in estimation of risk of postoperative memory decline in the clinical setting. This is supported by a study that examined the reliability in language and memory lateralization of Wada tests that had been repeated for clinical reasons and found imperfect reproducibility, especially for memory function [13].

Regarding the comparability of Wada test studies, our results indicate the lack of a universally accepted standard protocol, which would be advantageous in improving comparability. Nevertheless, there was high concordance across centers with respect to the control of amobarbital flow via angiography and amobarbital effects by EEG. Amobarbital dose, language tasks, and stimulus material for memory testing were similar but not identical.

All centers employed noninvasive imaging techniques for language lateralization. Many centers also used some noninvasive techniques for memory lateralization. As expected, functional MRI was the most frequently used noninvasive method, being a standard procedure for language lateralization in nearly half of the centers (44%) and for memory lateralization in 31% of the centers. In contrast to the Wada test, most of these techniques do

not cause temporary functional inactivation and, therefore, have lower face validity. For language lateralization, the high concordance of noninvasive methods such as fMRI and fTCD with the Wada test has already been demonstrated. However, in some studies the mismatch between fMRI and the Wada test was considerable with respect to language lateralization, predominantly in patients with left temporal lobe epilepsy [22,26–28]. In this regard, the majority of representatives agreed that evidence of atypical language dominance from noninvasive functional imaging is one indication to perform a Wada test.

For individual memory lateralization, of foremost relevance in temporal lobe epilepsy, fMRI seems to be the most promising noninvasive technique [23,24,29], although additional data are needed, particularly to evaluate its predictive value in postoperative memory decline [30,31]. Thus, it is not surprising that most representatives assumed that the Wada test is currently not dispensable, as fMRI is, as of yet, no alternative. Still, in our study, 25% of the centers used fMRI as the standard procedure for memory lateralization. It would be interesting to know if these centers ever omitted a Wada test because of fMRI results.

Apart from functional imaging, clinical characteristics like the localization of the epileptogenic zone may play a role in the decisions to perform a Wada test at all and whether to perform it bilaterally or unilaterally. In frontal lobe epilepsy (FLE), language lateralization is of greater interest than memory lateralization, and one study suggests that a unilateral Wada test may be sufficient for this purpose [32]. As indicated by the reported

Table 3

Numbers of centers reporting use of different imaging techniques for language and memory lateralization/localization (16 centers)

| | Language | | Memory | |
|--|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| | Standard procedure applied | Occasionally applied | Standard procedure applied | Occasionally applied |
| <i>Noninvasive</i> | | | | |
| Functional magnetic resonance imaging | 7 | 6 | 5 | 3 |
| Dichotic listening | 3 | 1 | 1 | 1 |
| Functional transcranial doppler sonography | 1 | | | |
| Repetitive transcranial magnetic stimulation | | 1 | | |
| Near-infrared spectroscopy | | 1 | | 1 |
| Positron emission tomography | | 1 | | |
| Event-related potentials (N400/N300) | | | | 1 |
| <i>Invasive</i> | | | | |
| Subdural grid electrode stimulation | | 10 | | 4 |
| Intraoperative cortical stimulation | | 8 | | 1 |
| Intraoperative cooling | | 1 | | 1 |

higher rate of unilateral left-sided Wada tests compared with unilateral right sided Wada tests, lateralization of the epileptogenic zone may be part of the decision to conduct solely a unilateral Wada test.

The risk of postoperative material-specific memory decline is higher in patients with left temporal lobe epilepsy (TLE) than in those with right TLE [33,34]. Therefore, a patient with right TLE will possibly not be subjected to the Wada test if there is evidence of typical left hemispheric language dominance from a noninvasive functional imaging method. In contrast, if atypical right hemispheric language dominance is found in a patient with left TLE, the Wada test will not be omitted. Regardless of suspected language dominance, a neuropsychological profile not matching the clinical diagnosis (e.g., a patient with right TLE exhibiting verbal memory decline) can force clinicians to employ the Wada test.

A recent study comparing the predictive value of Wada test scores in postoperative memory decline versus demographic data, clinical diagnosis, and baseline neuropsychological testing, in patients with TLE, demonstrated the additional value of the Wada test only in patients with left but not right TLE [35]. This suggests that the Wada test can be omitted in the preoperative evaluation of most patients with unilateral right TLE.

In addition, the results of structural imaging may influence use of the Wada test. This may be the case in unilateral TLE caused by hippocampus sclerosis where a bilateral hippocampal lesion cannot be excluded. As further improvement in structural imaging can be expected, ambiguous results as well as cases of nonlesional cryptogenic epilepsies will, it is hoped, decrease. Hence, future

use of the Wada test will probably be increasingly restricted to more selected patient populations.

4.1. Limitations and future outlook

Scientific investigation of the Wada test and, especially, evaluation of its reliability and validity are generally hampered for ethical reasons. Only a clear clinical indication (e.g., equivocal results in the first Wada test) justifies repetition of the Wada test, which clearly limits investigation of the reproducibility of its results. With respect to the validity of the Wada test, randomized trials are not feasible, as patients cannot be transferred to surgery despite their Wada test results. However, the results of a Wada test alone may rarely lead to the abandonment of surgical treatment in clinical practice. Finally, for prospective multicenter investigations, a standard Wada test protocol, which has not been established yet, would be preferable.

With respect to our survey, conclusions on the basis of the retrospective data are limited, lacking good control of data accuracy compared with prospective studies. For the numbers of Wada tests and surgical treatments, the data do not clarify how many surgeries were conducted without a previous Wada test and in how many cases Wada test results led to the abandonment of surgical treatment. It remains unclear in how many cases the Wada test was omitted because noninvasive functional imaging was considered sufficient. Reports on a more detailed case-by-case basis would be preferable. Regarding Wada test safety, complication rates might be higher in a prospective evaluation. Moreover, the severity of ongoing deficits and their impact on functional status would be of additional interest.

5. Conclusion

Despite increasing numbers of resections, Wada test frequency has decreased. Respondents strongly believed that the Wada test is able to correctly determine even atypical individual language dominance, although they questioned its prognostic value for postoperative memory decline. Clinicians currently do not feel that they can rely solely on the results of noninvasive, mostly activation-based imaging techniques. This probably reflects the lack of evidence of the reliability and validity of these methods, especially in predicting postoperative memory decline. Still, the frequent use of noninvasive imaging techniques in the participating centers indicates substantial interest in further improving noninvasive assessment of both language and memory lateralization to decrease use of the Wada test even further.

Ethical approval

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Conflict of interest statement

There were no financial or other conflicts of interest related to the study.

Acknowledgment

We thank the Förderverein für Neurologie, Ausbildung und Therapie e.V. Marburg for supporting this study.

References

- [1] Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683–700.
- [2] Knake S, Haag A, Rosenow F. Intracarotid amobarbital test and fTCD in the lateralization of memory and language. In: Rosenow F, Lüders H, editors. Presurgical assessment of the epilepsies with clinical neurophysiology and functional imaging. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 257–72.
- [3] Engel Jr J, Rausch R, Lieb JP, Kuhl DE, Crandall PH. Correlation of criteria used for localizing epileptic foci in patients considered for surgical therapy of epilepsy. *Ann Neurol* 1981;9:215–24.
- [4] Rausch R, Babb TL, Engel Jr J, Crandall PH. Memory following intracarotid amobarbital injection contralateral to hippocampal damage. *Arch Neurol* 1989;46:783–8.
- [5] Dinner DS. Intracarotid amobarbital test to define language lateralization. In: Lüders H, editor. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 2001. p. 503–6.
- [6] Loring DW, Meador KJ, Lee GP, et al. Wada memory performance predicts seizure outcome following anterior temporal lobectomy. *Neurology* 1994;44:2322–4.
- [7] Sperling MR, Saykin AJ, Glosser G, et al. Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 1994;44:2325–30.
- [8] Alpherts WC, Vermeulen J, van Veelen CW. The Wada test: prediction of focus lateralization by asymmetric and symmetric recall. *Epilepsy Res* 2000;39:239–49.
- [9] Rausch R. Intraarterial amobarbital procedures. In: Engel Jr J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 341–57.
- [10] Simkins-Bullock J. Beyond speech lateralization: a review of the variability, reliability, and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychol Rev* 2000;10:41–74.
- [11] Lineweaver TT, Morris HH, Naugle RI, Najm IM, Diehl B, Bingaman W. Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2006;47:1895–903.
- [12] Helmstaedter C, Kurthen M. Validity of the WADA test. *Epilepsy Behav* 2002;3:562–3.
- [13] Lodenkemper T, Morris HH, Lineweaver TT, Kellinghaus C. Repeated intracarotid amobarbital tests. *Epilepsia* 2007;48:553–8.
- [14] Acharya JN, Dinner DS. Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:311–25.
- [15] Jones-Gotman M, Rouleau I, Snyder PJ. Clinical and research contributions of the intracarotid amobarbital procedure to neuropsychology. *Brain Cogn* 1997;33:1–6.
- [16] Strauss E, Gaddes WH, Wada J. Performance on a free-recall verbal dichotic listening task and cerebral dominance determined by the carotid amytal test. *Neuropsychologia* 1987;25:747–53.
- [17] Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. *Neurology* 1994;44:1697–700.
- [18] Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996;46:978–84.
- [19] Brint SU, Hier DB, Sychra J, et al. Bilateral language representation demonstrated by language-activated SPECT and Wada test. *Neurol Res* 1996;18:209–11.
- [20] Knecht S, Henningsen H, Deppe M, Huber T, Ebner A, Ringelstein EB. Successive activation of both cerebral hemispheres during word generation. *NeuroReport* 1996;7:820–4.
- [21] Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JJ, et al. Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg* 1999;90:85–93.
- [22] Knake S, Haag A, Hamer HM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *NeuroImage* 2003;19:1228–32.
- [23] Rabin ML, Narayan VM, Kimberg DY, et al. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy. *Brain* 2004;127(Pt. 10):2286–98.
- [24] Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, Baxendale SA, Duncan JS, Dolan RJ. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 2004;127(Pt. 11):2419–26.
- [25] Lodenkemper T, Moddel G, Morris HH. Complications during the intracarotid amobarbital test [abstract]. *Neurology* 2004;62(Suppl. 5):A248–9.
- [26] Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003;61:699–701.
- [27] Deblaere K, Boon PA, Vandemaele P, et al. MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 2004;46:413–20.
- [28] Benke T, Koylu B, Visani P, et al. Language lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia* 2006;47:1308–19.
- [29] Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, et al. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005;46:244–50.
- [30] Grote CL, Meador K. Has amobarbital expired? Considering the future of the Wada. *Neurology* 2005;65:1692–3.
- [31] Pelletier I, Sauerwein HC, Lepore F, Saint-Amour D, Lassonde M. Non-invasive alternatives to the Wada test in the presurgical evaluation of language and memory functions in epilepsy patients. *Epileptic Disord* 2007;9:111–26.
- [32] Wellmer J, Fernandez G, Linke DB, Urbach H, Elger CE, Kurthen M. Unilateral intracarotid amobarbital procedure for language lateralization. *Epilepsia* 2005;46:1764–72.
- [33] Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl. 1):S45–55.
- [34] Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia* 2004;45:960–2.
- [35] Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia* 2007;48:546–52.



ACADEMIC
PRESS

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

NeuroImage

NeuroImage 19 (2003) 1228–1232

www.elsevier.com/locate/ynimg

Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test

Susanne Knake,^{a,*} Anja Haag,^a Hajo M. Hamer,^a Christine Dittmer,^a Siegfried Bien,^b
Wolfgang H. Oertel,^a and Felix Rosenow^a

^a Department of Neurology, Interdisciplinary Epilepsy Center, Philipps-University, Marburg, Germany

^b Department of Neuroradiology, Interdisciplinary Epilepsy Center, Philipps-University, Marburg, Germany

Received 16 January 2003; revised 3 March 2003; accepted 7 March 2003

Abstract

This study prospectively investigates whether noninvasive functional transcranial Doppler sonography (fTCD) is a useful tool to determine hemispheric language lateralization in the presurgical evaluation of patients with medically intractable temporal lobe epilepsy (TLE). fTCD results were compared with the Wada test as the gold standard. Wada test and fTCD were performed in 13 patients suffering from TLE. fTCD continuously measured blood flow velocities in both middle cerebral arteries, while the patient was performing a cued word generation task. During the Wada test, spontaneous speech, comprehension, reading, naming, and repetition were investigated. A laterality index (LI) was obtained by both procedures. Due to a lack of an acoustic temporal bone window, fTCD could not be performed in two patients (15%). In 9 of the remaining 11 patients hemispheric language dominance was found on the left side, in 1 patient on the right side, and 1 patient showed bihemispheric language representation. In all patients fTCD and the Wada test were in good agreement regarding hemispheric language lateralization, and the LI of both techniques were highly correlated ($r = 0.776$, $P = 0.005$). fTCD gives predictions of hemispheric language dominance consistent with the Wada test results even in children, patients with low IQ, and nonnative speakers. It is an alternative to the Wada test in determining language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy.

© 2003 Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Introduction

The intracarotid amobarbital procedure, otherwise known as the Wada test, was first described in 1949 as a procedure used for hemispheric lateralization of language function (Blume et al., 1973). In 1959, its use was expanded to determine the laterality of memory function in an attempt to identify areas of functional deficit and to predict postsurgical outcome (Milner et al., 1962). The Wada test became a standard procedure in the presurgical evaluation of patients with medically intractable focal epilepsies (Van Emde Boas, 1999; Wada and Rasmussen, 1960). Due to its inva-

siveness the Wada test carries risks (Hamer et al., 2000; Loddenkemper et al., 2002a). The need to replace the Wada test with less invasive techniques of proven reliability has long been recognized. Several attempts have been made to substitute the Wada test in determining hemispheric language lateralization by modern noninvasive techniques such as functional MRI (Binder et al., 1996), functional transcranial Doppler sonography (fTCD) (Knecht et al., 1998a), PET (Kaplan et al., 1999), SPECT (Brint et al., 1996), magnetoencephalography (Papanicolaou et al., 1999), transcranial magnetic stimulation (Pascual-Leone et al., 1991), optical imaging (Kennan et al., 2002), or behavioral methods such as the dichotic listening test (Zatorre, 1989).

Previous studies have provided evidence that language lateralization may noninvasively and reliably be achieved by fTCD and have shown good agreement with the Wada test results (Knecht et al., 1998a; Rihs et al., 1999). The

* Corresponding author. MGH/MIT/HMS Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, 149 (2301) 13th Street, Charlestown, MA, 02129. Fax: +1-617-726-7422.

E-mail address: susanne@nmr.mgh.harvard.edu (S. Knake).

study populations reported on in previous studies consisted of patients with different types of focal epilepsies and different etiologies. Reorganization of language functions may occur relatively often in epilepsy patients as epilepsy is associated with varying degrees of brain dysfunction and tissue damage (Woods et al., 1988). There is evidence that the temporal lobe plays an important role in language function and that the hemispheric language lateralization is determined by the handedness and the location, extent, and age at onset of a brain lesion (Springer et al., 1999; Penfield and Jasper, 1954). Therefore, a shift of language function is especially likely in patients with long-standing temporal lobe dysfunction (Springer et al., 1999). We prospectively compared language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy that were scheduled for epilepsy surgery to investigate whether language can be lateralized correctly by fTCD in this patient population.

Patients and methods

Patients

Thirteen patients with intractable temporal lobe epilepsy were prospectively included. All were consistent right-handers as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). The Wada test and fTCD were performed as part of the presurgical evaluation. All patients received long-term video-EEG monitoring, structural MRI, and neuropsychological testing and some had an additional SPECT, PET, or CT scan. Eight of the remaining 11 subjects were native German speakers, one patient had Russian as her mother language, one Polish, and the youngest patient included (9 years old) was a native Turkish speaker.

Functional transcranial Doppler sonography

Determination of language dominance by fTCD was performed as previously described (Knecht et al., 1996; Deppe et al., 1997). Briefly, the cerebral blood flow velocity (CBFV) in both middle cerebral arteries (MCAs) was measured continuously by a TCD device (Pioneer, EME, Medilab, Würzburg, Germany) with 2-MHz ultrasonic probes at a depth between 50 and 54 mm. The probes were fixed on both sides of the head with a flexible headband. The patient was sitting in front of a computer screen. Five seconds after a cueing tone a letter was shown on the screen of the stimulation computer for 2.5 s and the subjects began to silently generate words for 20 s starting with the letter shown. CBFV in both MCAs was measured continuously before, during, and after the patient was carrying out the cued word generation task (Knecht et al., 1996). The stimulation program was synchronized with the Doppler device and sent out triggers each time a cue and a stimulus occurred. The spectral-envelope curves of the Doppler signal were then analyzed off line with the automated, custom-

tailored software Average (Deppe et al., 1997). The software performed an artifact rejection, a heart-cycle integration, and segmented the whole signal into the different epochs that were then averaged and analyzed in an event-related manner. One epoch consisted of a pretrigger interval that includes the precueing interval and a posttrigger interval consisting of a trigger that is sent out with the presented stimulus and the posttrigger interval of cognitive activation. The pretrigger interval was characterized by negative latencies. The occurrence of the stimulus defined the zero point that was followed by the posttrigger interval of cognitive activity (Deppe et al., 1997). The mean blood flow velocity during the pretrigger interval ($V_{\text{pre.mean}}$) was taken as baseline. The relative CBFV changes (dV) during cerebral activation were calculated with the formula $dV = (V(t) - V_{\text{pre.mean}}) \times 100/V_{\text{pre.mean}}$ where $V(t)$ is the CBFV over time (Floel et al., 2001). The functional laterality index (LI) is calculated:

$$LI = \frac{1}{t_{\text{int}}} \int_{t_{\text{max}} - 0.5 t_{\text{int}}}^{t_{\text{max}} + 0.5 t_{\text{int}}} \Delta V(t) dt,$$

where $\Delta V(t) = dV(t)_{\text{left}} - dV(t)_{\text{right}}$ is the difference between the relative velocity changes of the left and the right MCAs. t_{max} represents the latency of the absolute maximum of $\Delta V(t)$ during the posttrigger interval (i.e., of 5–15 s after the cueing tone (Deppe et al., 1997; Knecht et al., 1998a, 1998b; Floel et al., 2001). A positive LI represented left-sided language dominance; a negative LI showed right-sided language dominance (LI range; –15 to +15). Details of the data analysis process and the LI procedures have been published elsewhere (Deppe et al., 1997).

Wada test

The Wada test was performed by injecting 125 mg amobarbital into the internal carotid artery, first on the side of the seizure focus. The injection of amobarbital leads to a pharmacologically induced inactivation of brain areas in the distribution of the injected vessel. Initially, contrast medium was injected to determine the territories injected and to control for cross-flow. EEG recordings using scalp electrodes were obtained during each Wada test and the duration of delta activity was determined for each hemisphere. A German adaptation of the Wada test protocol used at the Cleveland Clinic Foundation was used (Acharya and Dinner, 1997). During hemispheric inactivation, extensive language assessment included spontaneous speech, comprehension, reading, naming, and repetition. For each side a score was calculated, reflecting the preservation of language function during each hemispheric inactivation. An LI for language representation was formed subtracting the scores achieved after the right side and left side injections, respectively ($LI = r - l$). A value of the maximum of –54 reflected complete left-sided language dominance; a score of +54 indicated complete right-sided language dominance.

Table 1

The age, gender, diagnosis, handedness, intelligence quotient, and laterality indices (LI) obtained by the Wada test and functional transcranial Doppler sonography of all patients studied

| Patient No. | Age | Gender | Diagnosis | Handedness | IQ | HLD Wada | HLD fTCD | Wada LI | fTCD LI |
|-------------|-----|--------|-----------|------------|-----|----------|----------|---------|---------|
| 1 | 38 | f | TLE l | R | 90 | right | right | 16 | −2.48 |
| 2 | 37 | m | TLE r | R | 44 | left | left | −3 | 2.56 |
| 3 | 43 | f | TLE l | R | 106 | left | left | −12 | 4.28 |
| 4 | 9 | f | TLE l | R | 58 | left | left | −10 | 6.91 |
| 5 | 36 | f | TLE r | R | 78 | left | n.a. | −33 | n.a. |
| 6 | 31 | f | TLE l | R | 39 | left | left | −21 | 4.29 |
| 7 | 18 | m | TLE r | R | 92 | left | n.a. | −23 | n.a. |
| 8 | 37 | m | TLE l | R | 103 | left | left | −10 | 3.75 |
| 9 | 46 | f | TLE l | R | 106 | left | left | −11 | 2.76 |
| 10 | 17 | m | TLE l | R | 81 | left | left | −27 | 10.7 |
| 11 | 28 | m | TLE l | R | 115 | left | left | −34 | 4.27 |
| 12 | 33 | f | TLE r | R | 115 | bh | bh | −1 | 0.85 |
| 13 | 48 | m | TLE r + l | R | 94 | left | left | −26 | 6.93 |

Note. f, female; m, male; TLE, temporal lobe epilepsy; l, left; r, right; bh, bihemispheric language dominance. Handedness is according to Edinburgh Handedness Inventory (20); IQ, intelligence quotient prior to surgery.

Different examiners who were blinded for the results of the other examinations independently analyzed the Wada test and the fTCD examination.

Statistics

Statistical analyses were performed using Statistica Version 5.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK). Spearman's correlation coefficient was calculated for the LIs obtained by the Wada test and fTCD.

Results

Seven females and six males with an age range from 9 to 48 years were studied. Patient age, handedness, diagnosis, and results of the fTCD examination and Wada test are listed in Table 1. In all patients the Wada test was performed successfully. Wada testing showed clear left-hemispheric language dominance with preserved speech after right hemispheric inactivation in 11 of 13 patients (84%). One patient showed right hemispheric language dominance (8%), and another patient was found to have bilateral language representation. Cross flow was not observed in any patient.

Functional TCD could not be performed in 2 of the 13 patients (15%) due to a lack of an acoustic temporal bone window. However, all other patients, including the 9-year-old Turkish girl who had an IQ of 58 and was a nonnative speaker, and the patient with an IQ of 39, performed well according to the instructions given. fTCD was performed easily, was well-tolerated, and took an average examination time of 54 min including setup time.

In the remaining 11 patients the LIs for language obtained with fTCD and the Wada test always lateralized to the same hemisphere or, in one case, indicated bilateral language representation. In 1 of the 8 patients suffering

from left-sided temporal lobe epilepsy (12.5%), right-sided language representation was suggested by both tests. This 38-year-old patient was suffering from intractable left temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis since age 3. The correlation of the LIs was highly significant ($r = 0.776$, $P = 0.005$, Fig. 1).

Discussion

Previous investigations have shown a strong correlation of fTCD and the Wada test results for language lateralization (Knecht et al., 1998a; Rihs et al., 1999). The reproducibility of this finding suggests that fTCD is indeed a valid technique to lateralize hemispheric language dominance. Our study is the first to show the high correlation of the LIs obtained by both tests in selected patients with temporal lobe epilepsy, a population that is most likely to have atypical language representation. Two of 11 patients had an atypical language representation and fTCD correctly classified also these pivotal patients. Our data suggest a linear relationship of both lateralization indices even when only left-hemispheric dominant subjects are considered. This supports the hypothesis that language lateralization occurs along a graded continuum. A linear relation of laterality indices obtained by fTCD and fMRI using the same word generation paradigm has been reported previously (Deppe et al., 2000). The close correlation of the results might indicate that the LIs are not relevantly influenced by individual characteristics of each technique alone. The other main finding of this study is that fTCD is successfully applicable in children, in nonnative speakers, in patients with cognitive impairment, and in patients that carry all three of these attributes. This is important because young age and cognitive impairment are predictive of inconclusive Wada test results (Hamer et al., 2000) and also impair the patient's ability to undergo fMRI, which requires prolonged patient

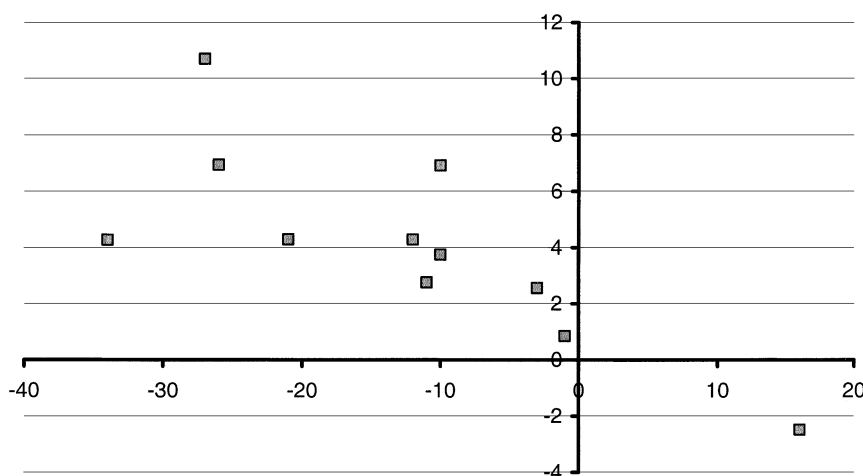


Fig. 1. Correlation of laterality indices (LI) obtained by Wada test and functional transcranial Doppler sonography (fTCD) ($r = 0.776$, $P = 0.005$).

cooperation (Hertz-Pannier et al., 2001). Therefore, in such patients fTCD may be the only method to obtain language lateralization.

Because fTCD is noninvasive and inexpensive it can be repeated if there are unclear results or if patient cooperation is temporarily reduced. It has previously been demonstrated that fTCD has a high test–retest reproducibility (Knecht et al., 1998b). Data regarding repeated Wada tests, on the other hand, are sparse and necessarily collected in an unsystematic fashion (Loddenkemper et al., 2002b). Several other recent attempts have been made to noninvasively lateralize language function. In particular fMRI has been used extensively to localize and lateralize cognitive function (Gaillard et al., 2002; Rosenow and Luders, 2001). Binder et al. compared fTCD and Wada test regarding their ability to lateralize language function (Binder et al., 1996). Twenty-two healthy subjects were investigated with fMRI using a single-word semantic decision task and the results were compared with Wada test results. Correlation between the two tests was highly significant. In another recent study, fTCD and fMRI were compared regarding their ability to lateralize language function (Deppe et al., 2000).

Thirteen healthy subjects were investigated with fTCD and fMRI using a word-generation paradigm for both methods. The LIs obtained by fTCD and by fMRI showed a strong correlation ($r = 0.95$, $P < 0.0001$). The activation-related increase in cerebral blood flow velocity in the MCAs measured by fTCD relate in a linear fashion to regional cerebral blood flow increase measured via the BOLD signal by fMRI. This is not surprising as both techniques depend on activation-induced changes in regional cerebral blood flow based on neurovascular coupling.

fTCD can only provide information about the functional activation of one hemisphere in relation to the other hemisphere during task performance. Compared to the Wada test, fTCD and fMRI only measure statistical differences between a control and an activated state. Therefore, the risk of including activated areas not directly involved in the task

performance is incurred. Furthermore, although several regions may be activated by a specific task, their activation may not be a necessary precondition for its performance. In contrast, the Wada test is an inactivation procedure mimicking the potential effects of surgery. Thus the contribution of the nonanesthetized hemisphere to the task performed can be assessed independently. The Wada test and fMRI can be used to study memory as well as language functions (Golby et al., 2001). Memory testing is an important reason to perform the Wada test in the presurgical evaluation, especially prior to temporal lobe surgery. Currently, fTCD can so far only be used reliably to lateralize language function. Combining fTCD and fMRI might be a possible solution that needs to be further investigated. Functional MRI has the advantage of giving localizing information, whereas fTCD and the (nonselective) Wada test are only able to give information on hemispheric lateralization. However, if information on language lateralization only is needed, e.g., in order to determine the necessity of invasive monitoring with subdural grids during presurgical evaluation in patients with a temporolateral epileptogenic zone, fTCD has advantages over both other techniques. It provides a reliable and reproducible, easy to apply, fast, and inexpensive way to noninvasively lateralize hemispheric language function. In contrast to the Wada test, fTCD is not affected by cross-flow or undesired effects of angiography and amobarbital. It is easy to use even in children and patients with low IQ. The only restriction is the lack of an acoustic temporal bone window in a minority of patients. For these reasons fTCD will substitute for the Wada test in the determination of hemispheric language dominance in the majority of patients in future.

Acknowledgments

This study was supported by the Stiftung P.E. Kempkes, Marburg, Germany; the Ullrich-Professorship for Neurology/

Epileptology, Germany; and by the Förderverein Neurologie für Forschung, Ausbildung und Therapie gemn. e.V., Marburg, Germany. We thank David H. Salat, Ph.D., for critically reading the manuscript.

References

- Acharya, J.N., Dinner, D.S., 1997. Use of the intracarotid amobarbital procedure in the evaluation of memory. *J. Clin. Neurophysiol.* 14, 311–325.
- Binder, J.R., Swanson, S.J., Hammeke, T.A., Morris, G.L., Mueller, W.M., Fischer, M., Benbadis, S., Frost, J.A., Rao, S.M., Haughton, V.M., 1996. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 46, 978–984.
- Blume, W.T., Grabow, J.D., Darley, F.L., Aronson, A.E., 1973. Intracarotid amobarbital test of language and memory before temporal lobectomy for seizure control. *Neurology* 23, 812–819.
- Brint, S.U., Hier, D.B., Sychra, J., Pavel, D., Yoon, W.B., Martin, E., Charbel, F., 1996. Bilateral language representation demonstrated by language-activated SPECT and Wada test. *Neurol. Res.* 18, 209–211.
- Deppe, M., Knecht, S., Henningsen, H., Ringelstein, E.-B., 1997. Average: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J. Neurosci. Methods* 75, 147–154.
- Deppe, M., Knecht, S., Papke, K., Lohmann, H., Fleischer, H., Heindel, W., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2000. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 20, 263–268.
- Floel, A., Knecht, S., Lohmann, H., Deppe, M., Sommer, J., Drager, B., Ringelstein, E.B., Henningsen, H., 2001. Language and spatial attention can lateralize to the same hemisphere in healthy humans. *Neurology* 57, 1018–1024.
- Gaillard, W.D., Balsamo, L., Xu, B., Grandin, C.B., Branietcki, S.H., Papero, P.H., Weinstein, S., Conry, J., Pearl, P.L., Sachs, B., Sato, S., Jabbari, B., Vezina, L.G., Frattali, C., Theodore, W.H., 2002. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 59, 256–265.
- Golby, A.J., Poldrack, R.A., Brewer, J.B., Spencer, D., Desmond, J.E., Aron, A.P., Gabrieli, J.D., 2001. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain* 124, 1841–1854.
- Hamer, H.M., Wyllie, E., Stanford, L., Mascha, E., Kotagal, P., Wolgamuth, B., 2000. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia* 41, 554–563.
- Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Vera, P., Van de Mortelee, P.F., Kaminska, A., Bourgeois, M., Hollo, A., Ville, D., Cieuta, C., Dulac, O., Brunelle, F., LeBihan, D., 2001. Functional imaging in the work-up of childhood epilepsy. *Childs Nerv. Syst.* 17, 223–228.
- Kaplan, A.M., Bandy, D.J., Manwaring, K.H., Chen, K., Lawson, M.A., Moss, S.D., Duncan, J.D., Wodrich, D.L., Schnur, J.A., Reiman, E.M., 1999. Functional brain mapping using positron emission tomography scanning in preoperative neurosurgical planning for pediatric brain tumors. *J. Neurosurg.* 91, 797–803.
- Kennan, R.P., Kim, D., Maki, A., Koizumi, H., Constable, R.T., 2002. Non-invasive assessment of language lateralization by transcranial near infrared optical topography and functional MRI. *Hum. Brain Mapp.* 16, 183–189.
- Knecht, S., Henningsen, H., Deppe, M., Huber, T., Ebner, A., Ringelstein, E.-B., 1996. Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 7, 820–824.
- Knecht, S., Deppe, M., Ebner, A., Henningsen, H., Huber, T., Jokeit, H., Ringelstein, E.-B., 1998a. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial doppler sonography. A comparison with the Wada test. *Stroke* 29, 82–86.
- Knecht, S., Deppe, M., Ringelstein, E.B., Wirtz, M., Lohmann, H., Drager, B., Huber, T., Henningsen, H., 1998b. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 29, 1155–1159.
- Loddenkemper, T., Morris III, H.H., Perl II, J., 2002a. Carotid artery dissection after the intracarotid amobarbital test. *Neurology* 59, 1797–1798.
- Loddenkemper T., Morris H.H., Lineweaver, T.T., Kellinghaus, C., 2002b. Repeated intracarotid amobarbital test. *Epilepsia* 43, 118–119.
- Milner, B., Branch, C., Rasmussen, T., 1962. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 87, 224–226.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologica* 9, 97–114.
- Papanicolaou, A.C., Simos, P.G., Breier, J.I., Zouridakis, G., Willmore, L.J., Wheless, J.W., Constantinou, J.E., Maggio, W.W., Gormley, W.B., 1999. Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J. Neurosurg.* 90, 85–93.
- Pascual-Leone, A., Gates, J.R., Dhuna, A., 1991. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 41, 697–702.
- Penfield, W., Jasper, H., 1954. Vocalization and speech, in: Penfield, W., Jasper, H. (Eds.), *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 109–113.
- Rihs, F., Sturzenegger, M., Gutbrod, K., Schroth, G., Mattle, H.P., 1999. Determination of language dominance. Wada test confirms functional transcranial Doppler sonography. *Neurology* 52, 1591–1596.
- Rosenow, F., Luders, H., 2001. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124, 1683–1700.
- Springer, J.A., Binder, J.R., Hammeke, T.A., Swanson, S.J., Frost, J.A., Bellgowan, P.S.F., Brewer, C.C., Perry, H.M., Morris, G.L., Mueller, W.M., 1999. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects—a functional MRI study. *Brain* 122, 2033–2045.
- Van Emde Boas, 1999. Juhn A. Wada and the sodium amytal test in the first (and last?) 50 years. *J. Hist. Neurosci.* 8, 286–292.
- Wada, J., Rasmussen, T., 1960. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J. Neurosurg.* 17, 266–282.
- Woods, R.P., Dodrill, C.B., Ojemann, G.A., 1988. Brain injury, handedness, and speech lateralization in a series of amobarbital studies. *Ann. Neurol.* 23, 510–518.
- Zatorre, R.J., 1989. Perceptual asymmetry on the dichotic fused words test and cerebral speech lateralization determined by the carotid sodium amytal test. *Neuropsychologia* 27, 1207–1219.

Case Report

Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography

A. Haag^{a,*}, C. Preibisch^b, U. Sure^c, S. Knake^a, S. Heinze^c, K. Krakow^b,
F. Rosenow^a, H.M. Hamer^a

^a Department of Neurology, Interdisciplinary Epilepsy Center, Philipps University, Marburg, Germany

^b Department of Neurology and Brain Imaging Center, J.W. Goethe University, Frankfurt, Germany

^c Department of Neurosurgery, Interdisciplinary Epilepsy Center, Philipps University, Marburg, Germany

Received 6 September 2005; revised 28 October 2005; accepted 29 October 2005

Available online 13 December 2005

Abstract

Background. A 38-year-old, right-handed man with late-onset right frontal epilepsy due to a ganglioglioma and atypical right hemispheric language dominance is described.

Methods. Language dominance was investigated with functional transcranial Doppler sonography (fTCD), and language localization with functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Results. During a word generation task, fTCD showed atypical right hemispheric language dominance, which was confirmed by fMRI using a semantic word comparison and a word stem completion task. This information helped to guide the resective procedure, which left the patient seizure-free and did not induce new deficits.

Conclusion. Functional TCD appears to be a useful and reliable screening tool for determining hemispheric language dominance, even in patients with atypical language representation. Functional MRI may be used to confirm fTCD results and further localize eloquent cortex.

© 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Functional transcranial Doppler sonography; Functional magnetic resonance imaging; Atypical language dominance; Epilepsy surgery; Tumor

1. Introduction

Determination of language dominance is important in the presurgical evaluation of patients with medically intractable focal epilepsies. Information about the localization of speech-relevant brain areas helps to spare those areas during the resection [1].

Functional transcranial Doppler sonography (fTCD) is an easily applied, cost-effective, and noninvasive tool with which to determine hemispheric speech dominance either

in healthy subjects or in patients with focal epilepsy [2]. Previous studies have shown high concordance of fTCD with functional magnetic resonance imaging (fMRI) and the WADA test [3–5]. Likewise, studies comparing the Wada test and fMRI found a good correlation between both methods [6,7]. Because of the high incidence of typical left hemispheric language dominance (i.e.; 94% in right-handed persons) [8], there is substantially less knowledge about the ability of fTCD to correctly classify atypical hemispheric language dominance, which provides information important in reducing the risk of postoperative language impairment. We report a case in which fTCD correctly identified unexpected right hemispheric language dominance, which was confirmed by fMRI.

* Corresponding author. Fax: +49 6421 2865208.

E-mail address: haag@staff.uni-marburg.de (A. Haag).

2. Case report

A 38-year old man developed right frontal lobe epilepsy due to a right frontal tumor (Fig. 1). He was strictly right-handed as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (EHI, laterality quotient = +100). There was no familial sinistrality. His seizures started 6 months before admission and consisted of an unspecific aura with a feeling of derealization followed by a generalized tonic seizure. He reported speech arrest, but no loss of consciousness and

unimpaired language comprehension during the seizure. The clinical neurological examination was unremarkable.

T2-weighted MRI and FLAIR sequence revealed a right frontal signal enhancement ($2 \times 2 \times 3$ cm), which did not show additional contrast enhancement. The MRI finding was interpreted as indicative of a low-grade tumor (Fig. 1).

Interictal EEG indicated right temporal sharp waves. Neuropsychological testing revealed a total IQ of 143 in a short form of the German version of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS-R). A minor deficit in

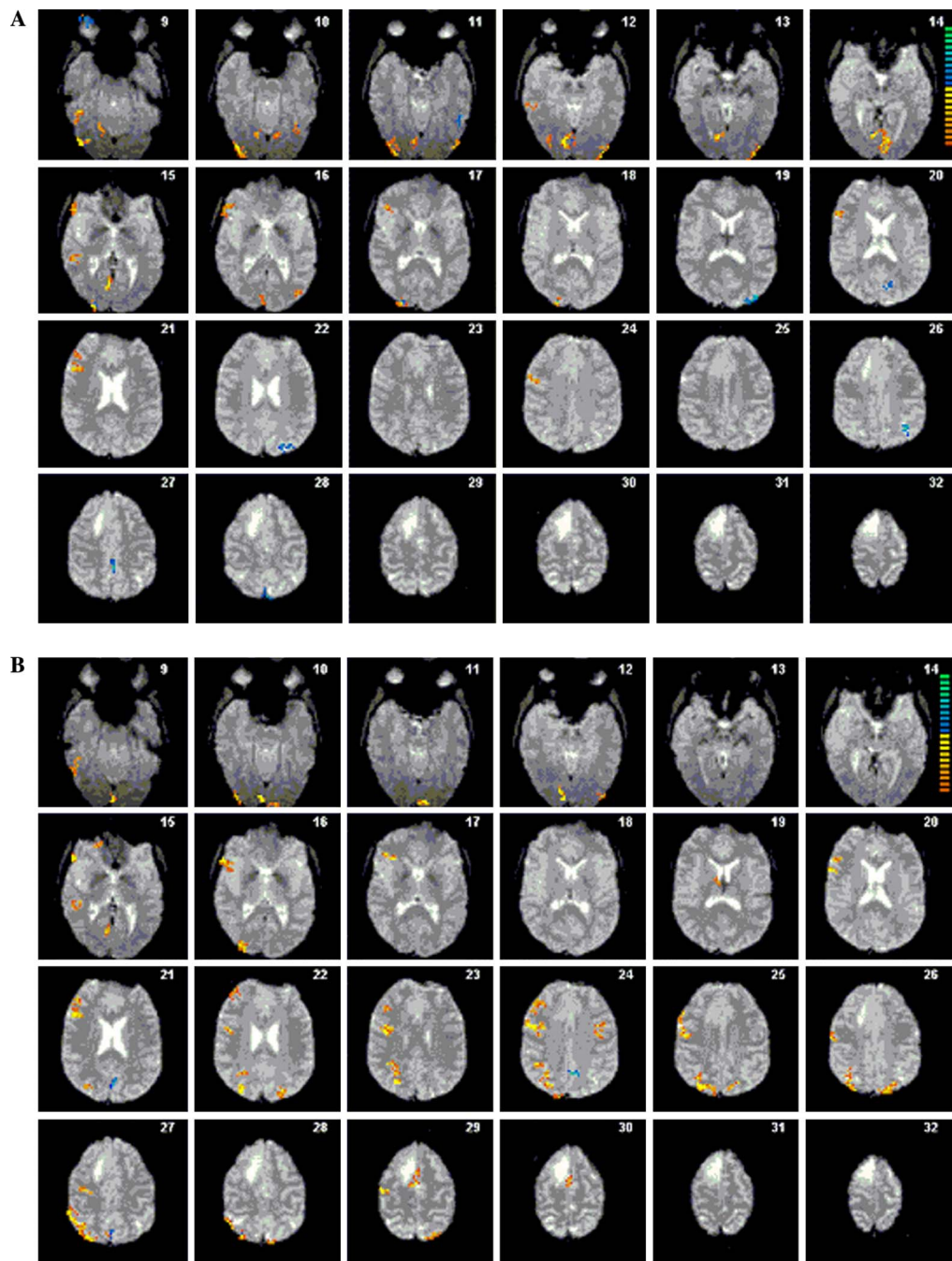


Fig. 1. Functional MRI activation map for the semantic task (A), thresholded at $r = 0.32$, and the word stem completion task (B), thresholded at $r = 0.46$, overlaid on images of the EPI time series. Note the right frontal tumor in slices 26 to 32 and the greater right frontal activation during the language tasks.

working memory was detected, but attention and long-term verbal and figural memory, as well as language and executive function, were unimpaired.

As part of the presurgical epilepsy evaluation, the patient underwent fTCD (see Section 3). The first examination indicated right hemispheric language dominance with a negative laterality index during word generation ($LI = -3.23 \pm 0.34$ SEM) compared with baseline (Fig. 2). To verify the result, a second fTCD was performed, which again clearly revealed right hemispheric language dominance ($LI = -10.14 \pm 0.50$ SEM).

In accordance with fTCD, fMRI (see Section 3) showed profound right hemispheric language dominance. With the exception of occipital visual areas, activation in the semantic task ($r > 0.32$) was purely right lateral (Fig. 1A). The same was true for the word stem completion task ($r > 0.46$), in which only one left frontal cluster was seen in addition to clearly right-sided speech activation (Fig. 1B).

In this particular case, a clear indication for the resection was given by the unclassified tumor itself, and fMRI for language localization raised a possible caveat for the surgeon but did not ultimately determine resection boundaries. Even though we knew that invasive language testing, for example, the Wada test, language mapping through subdural grid electrodes, or intraoperative language testing would have been the best proof of right hemispheric language representation, we estimated the risk of invasive language testing higher than the individual benefit.

An additional structural MRI scan was done and integrated into intraoperative neuronavigation by manual fusion of the functional and structural MRI data [9,10]. This procedure, as well as an intraoperative navigated ultrasound device, helped to guide the extent of resection.

Intraoperatively, the tumor appeared to be well delineated. It was resected gross totally, which was confirmed by

immediate postoperative computerized cranial tomography (cCT). The histological investigation revealed an anaplastic ganglioglioma (WHO stage III). Therefore, postoperative radiotherapy was initiated. At 6-month follow-up including neuropsychological testing, the patient was seizure free and did not show language impairment, which was indicated by unimpaired spontaneous speaking, intact object naming, normal verbal fluency, and verbal memory function. No other neurological deficits could be observed. In cCT follow-up, no tumor regrowth was observed.

3. Methods

3.1. fTCD

To determine the speech dominant hemisphere by fTCD, cerebral blood flow velocity (CBFV) in both middle cerebral arteries (MCAs) was simultaneously and continuously measured with two 2-MHz ultrasonic probes at a depth between 50 and 54 mm, using a standard TCD device with monitoring function (Pioneer, Nicolet EME, Kleinsthaim, Germany). The participant was asked to silently generate words beginning with a certain letter shown on a computer screen for 15 seconds (activation period) and subsequently name some of the imagined words for 5 seconds (compliance control). The activation period and the compliance control phase were initiated and terminated with a short acoustic signal. The compliance control phase was followed by a 30-second pause, during which the participant was asked to relax and to imagine a night sky, serving as the baseline condition. The entire testing consisted of 20 activation/baseline periods (epochs) [2].

The recorded spectral envelope curves were analyzed offline with automated, custom-tailored software including artifact rejection and heart cycle integration (Average, Münster, Germany) [11]. The mean blood flow velocities

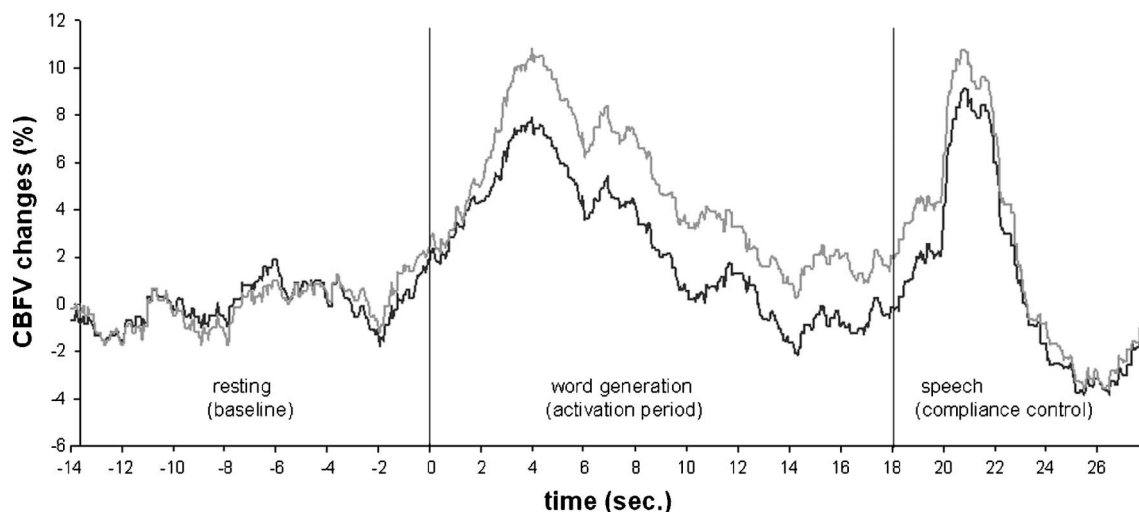


Fig. 2. Relative change in CBFV compared with averaged baseline CBFV during resting, word generation, and speech. Black curve: left MCA; gray curve: right MCA. Note the higher increase in CBFV in the right MCA compared with the left MCA in the activation period and during speech ($LI = -3.23 \pm 0.34$ SEM).

during the resting phases were taken as baseline. The relative CBFV changes during the activation phases versus baseline were calculated and averaged over the 20 epochs. By comparison of the right relative CBFV with the left, the laterality index (LI) and its SEM were computed. To calculate the LI, which represents the difference in relative CBFV changes between the left and the right MCAs, we used an integral formula referring to the difference between the areas under the curves of both MCAs during the activation phase of the normalized and averaged data. Left hemispheric language dominance was assumed if the 95% confidence interval of the LI was positive ($LI = \pm 1.96 \times SEM > 0$). Similarly, right hemispheric language dominance was concluded if the LI and its 95% confidence interval were negative.

3.2. fMRI

Functional MRI was performed on a 3-T Magnetom Allegra magnetic resonance scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) using the standard CP-head coil. For the blood oxygenation level-dependent (BOLD)-type fMRI experiments, an echo planar imaging (EPI) sequence with the following parameters was used: TE 30 ms, TR 2500 ms, matrix size 64, voxel size $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, 36 slices. The participant performed two tasks: (1) a semantic task adapted from the WILDE intelligence test (subtest Word Meaning), which requires comparison of the meaning of one target word with four other words, and (2) a word stem completion task in which the subject was asked to silently generate as many words as possible from a given word stem. In the first task, a color comparison served as the control condition. In the second task, the participant was asked to passively fixate a cross on the display screen. In both tasks, 20 seconds of control condition alternated with 20 seconds of task performance, which was repeated six times in each case. For each fMRI experiment, a total of 96 volumes were acquired. For anatomical reference, a high-resolution three-dimensional T1-weighted data set (MPRAGE) was also acquired.

Evaluation was performed using BrainVoyager 2000 Version 4.9 (Brain Innovation B.V., Maastricht, The Netherlands). Spatial preprocessing comprised three-dimensional motion correction and temporal smoothing with linear trend removal and a high-pass filter with three cycles in the time course. Statistical evaluation was based on the voxelwise correlation of time courses with an appropriate hemodynamic response function. The resulting maps of correlation coefficients were thresholded individually according to the overall extent of activation to obtain reasonable cluster sizes.

4. Discussion

This and another case report [12] emphasize that atypical language dominance has to be taken into account even in right-handed patients without a family history of sinistrality. In right-handed epilepsy patients, atypical language

representation was seen in about 20% of cases strongly associated with early left-sided brain injury [13]. In addition, the present case illustrates that unexpectedly, cortex harboring language function can coexist in the neighborhood of lesional right frontal epilepsy in a right-handed adult.

Structural imaging in this patient did not show any left hemispheric lesion that could be responsible for interhemispheric language shifting, and clinical history did not reveal any incident in early childhood predisposing this strongly right-handed patient to atypical language representation. Neuropathological findings revealed an anaplastic ganglioglioma WHO stage III, not clearly indicating whether an underlying early or late developmental process was responsible for the tumor. If it was an early developed tumor, it did not cause any clinical symptoms until seizure onset, and in particular, it did not interfere with language development. During the seizures, however, speech arrest with preserved consciousness was observed, supporting the view that cortical language areas were in close proximity to the seizure onset zone and that seizure propagation was limited in this patient.

Therefore, hemispheric language dominance should routinely be evaluated when resections are planned within or near cortical areas that may be involved in language function. This underscores the need for an easily applied, reliable, cost-effective, and quick test for language dominance. Functional TCD may provide such a tool, even in patients with atypical hemispheric language dominance. Compared with fTCD, fMRI is more time and cost consuming, requires greater cooperation from the patient, and may not readily be available. However, it can provide additional information about the localization of relevant language areas because of its high spatial resolution. In the present case, fTCD and fMRI revealed congruent and crucial information for a successful resection, even in a patient with atypical language dominance [3].

Functional TCD and fMRI are based on neuro-vascular coupling, which can be altered in cortical areas near tumors. Several fMRI studies showed decreased but never increased BOLD activation near lesions adjacent to motor or language areas [14,15]. Thus, there may be a risk for false-negative, but not false positive lateralization of cortical function.

In conclusion, the present case supports the view that presurgical evaluation should include testing for hemispheric language dominance when resections are planned near cortex that is potentially involved in language function. Functional TCD may serve as an initial screening test, and may be followed by fMRI when fTCD indicates language dominance on the side of the resection. In this situation, fMRI can provide localizing information that can be synchronized with structural MRI in a neuronavigation system and, thus, help intraoperatively to guide the resection. Larger studies are warranted to further establish the sensitivity and specificity of both methods, especially in atypical language dominance.

Acknowledgments

The study was supported by Stiftung P.E. Kempkes and by an Ulan Foundation Professorship for Neurology/Epileptology, Germany. There are no financial or other conflicts of interest related to this article.

References

- [1] Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124(Pt. 9):1683–700.
- [2] Knecht S, Deppe M, Ebner A, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* 1998;29:82–6.
- [3] Deppe M, Knecht S, Papke K, et al. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:263–8.
- [4] Schmidt P, Krings T, Willmes K, Roessler F, Reul J, Thron A. Determination of cognitive hemispheric lateralization by “functional” transcranial Doppler cross-validated by functional MRI. *Stroke* 1999;30:939–45.
- [5] Knake S, Haag A, Hamer HM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *NeuroImage* 2003;19:1228–32.
- [6] Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003;61:699–701.
- [7] Deblaere K, Boon PA, Vandemaele P, et al. MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 2004;46:413–20.
- [8] Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999;122(Pt. 11):2033–46.
- [9] Sure U, Benes L, Riegel T, Schulte DM, Bertalanffy H. Image fusion for skull base neuronavigation [technical note]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2002;42:458–61.
- [10] Tirakotai W, Sure U, Benes L, Krischek B, Bien S, Bertalanffy H. Image-guided transsylvian, transinsular approach for insular cavernous angiomas. *Neurosurgery* 2003;53:1299–304.
- [11] Deppe M, Knecht S, Henningsen H, Ringelstein EB. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods* 1997;75:147–54.
- [12] Spreer J, Quiske A, Altenmuller DM, et al. Unsuspected atypical hemispheric dominance for language as determined by fMRI. *Epilepsia* 2001;42:957–9.
- [13] Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann NY Acad Sci* 1977;299:355–69.
- [14] Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, Ugurel MS, Kocak M, Mark LP. Pseudo-reorganization of language cortical function at fMR imaging: a consequence of tumor-induced neurovascular uncoupling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:213–7.
- [15] Fujiwara N, Sakatani K, Katayama Y, et al. Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. *NeuroImage* 2004;21:1464–71.

Language dominance in mesial temporal lobe epilepsy: A functional transcranial Doppler sonography study of brain plasticity

Susanne Knake *, Anja Haag, Guido Pilgramm, Christine Dittmer, Janine Reis,
Heike Aßmann, Wolfgang H. Oertel, Felix Rosenow, Hajo M. Hamer

Interdisciplinary Epilepsy Center, Department of Neurology, Philipps University, Rudolf-Bultmann-Strasse 8, 35033 Marburg, Germany

Received 6 April 2006; revised 12 June 2006; accepted 16 June 2006

Abstract

Functional transcranial Doppler sonography was used to study hemispheric language dominance (HLD) in 24 right-handed patients with left temporal lobe epilepsy (TLE) and a structural lesion in the left temporal lobe and in 69 healthy controls. Twenty-five percent of the patients and 4% of controls showed atypical (right or bilateral) HLD. Degree of HLD was not correlated with age, Full Scale IQ, Verbal IQ, spike frequency, seizure frequency, age at seizure onset, or duration of TLE. Atypical HLD appears to be lesion-induced, independent of epilepsy characteristics.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Language; Epilepsy; Hippocampal sclerosis; Presurgical diagnosis; Doppler; Transcranial doppler sonography

1. Introduction

The temporal lobe plays an important role in language function. Focal seizures of the dominant temporal lobe may be associated with ictal or postictal language dysfunction. Previous functional magnetic resonance imaging (fMRI) and Wada test studies have shown that the degree of hemispheric language dominance is represented by handedness and is influenced by the location, extent, and age at onset of a brain lesion [1]. Hemispheric transfer of language function is especially likely in patients with long-standing temporal lobe dysfunction [1].

We investigated hemispheric language dominance (HLD) in strongly right-handed patients with left mesial temporal lobe epilepsy (TLE) and in healthy controls using functional transcranial Doppler sonography (fTCD) [2]. The influence of age, seizure frequency; EEG characteristics such as interictal epileptiform activity, intermittent rhythmic slowing, and continuous slow activity, age at

onset, disease duration, and Full Scale IQ on the degree of HLD was determined.

2. Methods

2.1. Participants

All participants had to be consistently right-handed as determined by the Edinburgh Handedness Inventory (EHI ≥ 80) [3] and had to have a temporal bone window. Patients were included if they had left TLE due to an underlying lesion in the left mesial temporal lobe and if they had undergone presurgical video-EEG monitoring. The lesion was characterized by MRI. Age- and sex-matched controls had to be healthy and have a temporal bone window.

2.2. Functional transcranial doppler sonography and paradigm

Several noninvasive methods of localizing cognitive function are based on measuring event-related changes in cerebral blood flow and metabolism, for example, fMRI, positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), and optical imaging studies. More recent developments have provided evidence that hemispheric lateralization of cognitive function may be performed noninvasively with fTCD [4,5]. In general, TCD has been clinically applied for years to detect intracranial stenosis of the main cerebral arteries using a 2-MHz

* Corresponding author. Fax: +49 6421 2865208.

E-mail address: knake@staff.uni-marburg.de (S. Knake).

ultrasound probe insonating the main cerebral arteries bilaterally through an acoustic temporal bone window. TCD has been further developed for use in an event-related manner to lateralize cognitive function: The so-called fTCD is based on the principle of neurovascular coupling (the linkage between neuronal activation and perfusion). Cerebral neuronal activation induces higher perfusion in the corresponding brain areas. Perfusional changes result in corresponding blood flow velocity modulations in the supporting basal intracranial arteries that can be continuously measured by fTCD. Therefore, fTCD has low spatial resolution, as it measures changes in cerebral blood flow velocities (CBFVs) in the territories of the basal brain arteries, but provides a high temporal resolution and the advantage of continuous information on CBFV changes associated with cognitive activation. The analysis of cortical function lateralization by fTCD as used in our center is based on the fully automated, objective procedure developed and described in detail by Deppe et al. [6].

Determination of language dominance by fTCD was performed as previously described [6,7]. Briefly, CBFV in both middle cerebral arteries (MCAs) was measured continuously with a TCD device (Pioneer, EME, Medilab, Würzburg, Germany) with 2-MHz ultrasonic probes at a depth between 50 and 54 mm. The probes were fixed on both sides of the head with a flexible headband. The patient was sitting in front of a computer screen. Five seconds after a cueing tone, a letter was shown on the screen of the stimulation computer for 2.5 seconds, and for 20 seconds, the subjects silently generated words starting with the letter shown. CBFV in both MCAs was measured continuously before, during, and after the patient was carrying out the cued word generation task [7]. The stimulation program was synchronized with the Doppler device and sent out triggers each time a cue and a stimulus occurred. The spectral envelope curves of the Doppler signal were then analyzed offline with the automated, custom-tailored software Average [6]. The software performed an artifact rejection and a heart cycle integration and segmented the whole signal into different epochs that were then averaged and analyzed in an event-related manner. One epoch comprised a pretrigger interval, which includes the precueing interval, and a posttrigger interval, which consists of a trigger that is sent out with the presented stimulus and the posttrigger interval of cognitive activation. The pretrigger interval was characterized by negative latencies. The occurrence of the stimulus defined the zero point, which was followed by the posttrigger interval of cognitive activity [6]. The mean blood flow velocity during the pretrigger interval ($V_{\text{pre,mean}}$) was taken as baseline. Relative CBFV changes (dV) during cerebral activation were calculated with the formula $dV = (V(t) - V_{\text{pre,mean}}) \times 100 / V_{\text{pre,mean}}$, where $V(t)$ is the CBFV over time t [8]. The functional laterality index (LI) is:

$$LI = \frac{1}{t_{\text{int}}} \int_{t_{\text{max}} - 0.5t_{\text{int}}}^{t_{\text{max}} + 0.5t_{\text{int}}} \Delta V(t) dt$$

where $\Delta V(t) = dV(t)_{\text{left}} - dV(t)_{\text{right}}$ is the difference between the relative velocity changes of the left and the right MCAs. T_{max} represents the latency of the absolute maximum of $\Delta V(t)$ during the posttrigger interval (i.e., of 5–15 seconds after the cueing tone) [4–6,8].

A positive LI represented left-sided language dominance, and a negative LI, right-sided language dominance (LI range = −15 to +15) [6]. Fig. 1 illustrates the typical result of a patient with left-sided language dominance.

2.3. Statistics

Statistical analyses were performed using Statistica Version 5.0 (Stat-Soft Inc., Tulsa, OK). Group differences in HLD were tested using the two-sided χ^2 test. Spearman's correlation coefficient was calculated to correlate the LI provided by fTCD with age, seizure frequency, spike frequency, disease duration, age at onset of disease, Verbal IQ, and Full Scale IQ.

3. Results

Forty right-handed patients with medically refractory left TLE and an underlying structural lesion in the left mesial temporal lobe were screened for our study. However, 10 patients did not meet the inclusion criterion of strong right-handedness ($\text{EHI} > 80$); 3 other patients were excluded due to artifacts, 2 because of an insufficient temporal bone window and 1 for technical reasons. Clinical details and results for the remaining 24 patients studied are summarized in Table 1.

Patients were compared with 69 healthy, age-matched controls. All participants were strongly right-handed ($\text{EHI} > 80$). The proportion of participants with atypical language dominance was significantly higher in the TLE group (25%, 6/24) than in the control group (4%, 3/69) ($P = 0.003$) (Fig. 2, Table 1). The mean LI was 2.38 ± 3.4

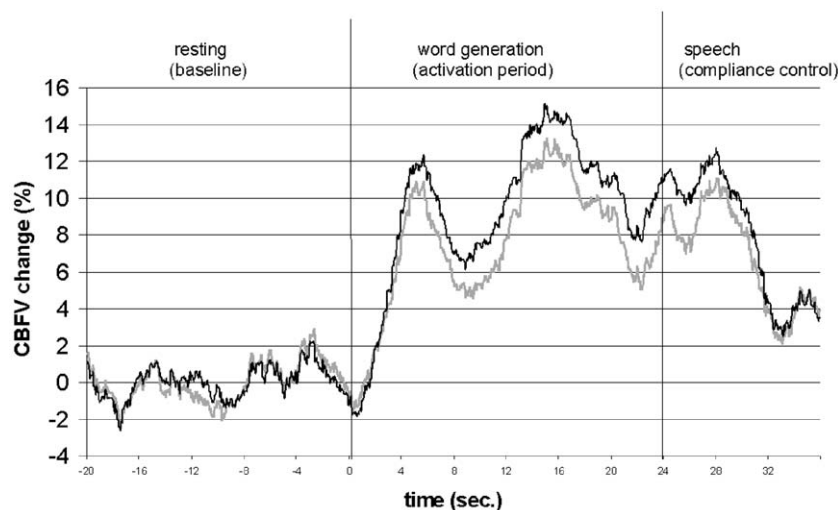


Fig. 1. Relative change in CBFV compared with the average baseline CBFV during resting, word generation, and speech. Dark black curve: left MCA, gray curve: right MCA. Note the increase in CBFV during word generation and speech in the left MCA compared with the right MCA, representing left hemispheric language dominance (patient 1).

Table 1
Overview of all 24 patients with medically refractory temporal lobe epilepsy

| Patient | Sex | Age | Age at onset | MRI finding | EHI ^a | Seizures/month | Verbal IQ | LI | LI-SEM | HLD |
|---------|-----|-----|--------------|-------------|------------------|----------------|-----------|-------|--------|-------|
| 1 | m | 16 | 16 | Cavernoma | 90 | 60 | 93 | 2.84 | 0.5 | left |
| 2 | f | 33 | 20 | CD | 100 | 2 | n.a. | 1.77 | 1.02 | bilat |
| 3 | m | 17 | 17 | DNET | 95 | 60 | 82 | 9.72 | 1.49 | left |
| 4 | m | 28 | 17 | DNET | 100 | 90 | 110 | 3.86 | 0.68 | left |
| 5 | m | 61 | 39 | LG glioma | 100 | 20 | 139 | 3.81 | 0.58 | left |
| 6 | f | 45 | 16 | HS | 90 | 16 | 78 | 4.49 | 1.16 | left |
| 7 | m | 41 | 3 | HS | 100 | 1.3 | 106 | −0.44 | 0.5 | bilat |
| 8 | f | 38 | 2 | HS | 90 | 30 | n.a. | −1.86 | 0.96 | bilat |
| 9 | f | 18 | 6 | HS | 90 | 120 | 75 | 1.43 | 0.41 | left |
| 10 | f | 47 | 1 | HS | 100 | 150 | n.a. | 3.37 | 1.63 | left |
| 11 | f | 32 | 17 | HS | 100 | 0.5 | 86 | −2.18 | 0.64 | right |
| 12 | f | 33 | 28 | HS | 80 | 1 | 106 | 2.51 | 0.58 | left |
| 13 | m | 51 | 1 | HS | 100 | 24 | 75 | 2.51 | 0.59 | left |
| 14 | m | 34 | 6 | HS | 80 | 5 | 86 | 4.29 | 0.95 | left |
| 15 | f | 32 | 20 | HS | 90 | 4 | 37 | 5.16 | 1.48 | left |
| 16 | f | 19 | 1 | HS | 100 | 0.7 | 84 | 9.09 | 1.0 | left |
| 17 | f | 47 | 38 | HS | 100 | 90 | n.a. | 1.8 | 0.85 | left |
| 18 | m | 53 | 13 | HS | 100 | 3 | 91 | −4.31 | 0.75 | right |
| 19 | m | 45 | 19 | HS | 90 | 2 | 112 | 1.83 | 0.8 | left |
| 20 | m | 41 | 12 | HS | 80 | 80 | 117 | 3.6 | 0.82 | left |
| 21 | m | 49 | 3 | HS | 100 | 450 | 99 | −5.68 | 1.83 | right |
| 22 | m | 37 | 30 | LG glioma | 90 | 0.17 | 114 | 1.85 | 0.75 | left |
| 23 | w | 53 | 43 | HS | 100 | 60 | 70 | 6.14 | 1.63 | left |
| 24 | m | 42 | 33 | HS | 90 | 350 | 98 | 1.59 | 0.54 | left |

^a EHI, Edinburgh Handedness Inventory; LI, laterality index; LI-SEM, standard error of the mean LI; HLD, side of hemispheric language dominance; CD, cortical dysplasia; HS, hippocampal sclerosis; DNET, dysembryoplastic neuroepithelial tumor; LG glioma, low-grade glioma, n.a., not assessed, bilat, bilateral.

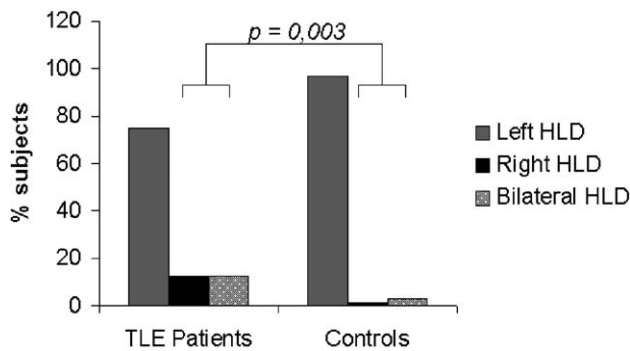


Fig. 2. Percentages of left, right, and bilateral hemispheric language dominance (HLD) in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and in healthy control subjects. Subjects with left TLE had a significantly higher percentage of atypical (right and bilateral) HLD.

for patients and 4.38 ± 2.62 for controls. Degree of LI did not significantly correlate with age ($r = -0.21$, $P = 0.33$), degree of handedness ($r = -0.16$, $P = 0.47$), age at TLE onset ($r = 0.14$, $P = 0.51$), disease duration ($r = 0.31$, $P = 0.15$), seizure frequency ($r = -0.02$, $P = 0.93$), spike frequency ($r = -0.06$, $P = 0.78$), presence of bilateral interictal epileptic discharges ($r = -0.2$, $P = 0.28$) or intermittent rhythmic temporal slow activity ($r = 0.02$, $P = 0.92$) during video/EEG monitoring, Full Scale IQ ($r = -0.2$, $P = 0.38$), or Verbal IQ ($r = 0.34$, $P = 0.15$) in the patient group. Patients with atypical HLD had no common clinical feature (see Table 1).

4. Discussion

The effect of left TLE on HLD was assessed using fTCD: In concurrence with the results of previous Wada tests or fTCD studies, we found a significantly higher rate of atypical HLD in patients with medically refractory left TLE [1]. HLD was not correlated with age at seizure onset, disease duration, spike frequency, seizure frequency, or IQ.

The impact of TLE on brain plasticity has not been investigated with fTCD before. Functional TCD allows convenient and fully automated quantification of language lateralization, even in young children and patients with low IQ [9,10]. Previous investigations using the same word generation task have shown a strong correlation between fTCD and Wada test results for language lateralization [5,10]. A high correlation between LI values obtained by fTCD and fMRI using the same word generation paradigm [11,12] and a high test–retest reproducibility [4] have been reported previously. Determination of HLD by fTCD does not depend on the selection of an arbitrary threshold, but analyzes relative changes in hemispheric cerebral blood flow. Therefore, fTCD provides an opportunity for semiautomated, user-independent analysis of language laterality [2].

In our study, atypical HLD was recorded in 25% of the strongly right-handed patient population and in 4% of the normal controls. The rate of atypical HLD in healthy, right-handed individuals corresponds to rates reported in other studies: Knecht et al. studied 326 healthy participants

using the same paradigm and also reported atypical HLD in 4% of the strongly right-handed population [13,14]. In patients with epilepsy, comparable rates of atypical HLD have been reported using the intracarotid amobarbital (Wada) procedure (24% atypical HLD) [1] or functional MRI (22% atypical HLD) [15]. However, the impact of left TLE on the reorganization of HLD has not been investigated using fTCD before.

It has been reported that interictal epileptiform discharges can induce transitory impairment of cognitive functions such as memory and language [16]. Other studies report a correlation of LI with age at seizure onset and age at brain injury [1]. However, in our study, HLD was not correlated with any epilepsy-related characteristics such as the frequency of interictal epileptic discharges, seizure frequency, or age at onset and duration of TLE. All patients studied had mesial TLE caused by a longstanding mesial temporal structural lesion. None of the patients had a lesion in one of the typical primary language areas, such as Wernicke's and Broca's, which implies that the mesial temporal lobe structures are part of the cortical network supporting language function. Our results support previous work [17] claiming that language processing depends not only on classic language areas but also on the hippocampus and mesial temporal structures. The hypothesis of a key role of the ipsilateral hippocampus in language reorganization and determination of HLD is based on its key role in learning and memory [17,18]. In our population, even older patients and patients with a short history of epilepsy manifested atypical HLD. The higher proportion of atypical language dominance was not correlated with any disease characteristics, suggesting that the shift of brain function depends mainly on the existence of a structural lesion.

5. Conclusion

Our study confirmed that atypical HLD occurs frequently in strongly right-handed patients with left mesial TLE. Functional TCD is an appropriate method for investigating brain plasticity. It is an easy-to-use, quick, and robust tool for the determination of HLD that can be used even in young children. Interestingly, the degree of HLD was not influenced by age at epilepsy onset, seizure frequency, frequency of interictal epileptic discharges, or IQ, suggesting that not the left temporal lobe seizures but the underlying structural lesion is the main factor influencing HLD. HLD was also influenced by older age and short duration of disease.

Functional TCD offers the opportunity to noninvasively study the degree of functional reorganization in single subjects. The clinical impact of this study is that fTCD is an appropriate tool for detecting disease-induced atypical HLD in patients with epilepsy during the presurgical workup.

Acknowledgments

This study was supported by the Stiftung P.E. Kempkes, Marburg, Germany, the Ullrich-Professorship for Neurology/Epileptology, Germany, and the Wilhelm-Manchot-Stiftung Germany.

References

- [1] Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999;122(Pt. 11):2033–46.
- [2] Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S. The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *NeuroImage* 2004;21:1124–46.
- [3] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [4] Knecht S, Deppe M, Ringelstein EB, et al. Reproducibility of functional transcranial Doppler sonography in determining hemispheric language lateralization. *Stroke* 1998;29:1155–9.
- [5] Knecht S, Deppe M, Ebner A, et al. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* 1998;29:82–6.
- [6] Deppe M, Knecht S, Henningsen H, et al. AVERAGE: a Windows program for automated analysis of event related cerebral blood flow. *J Neurosci Methods* 1997;75(2):147–54.
- [7] Knecht S, Henningsen H, Deppe M, et al. Successive activation of both cerebral hemispheres during cued word generation. *Neuroreport* 1996;7:820–4.
- [8] Floel A, Knecht S, Lohmann H, et al. Language and spatial attention can lateralize to the same hemisphere in healthy humans. *Neurology* 2001;57:1018–24.
- [9] Lohmann H, Drager B, Muller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S. Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *NeuroImage* 2005;24:780–90.
- [10] Knake S, Haag A, Hamer HM, et al. Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada test. *NeuroImage* 2003;19:1228–32.
- [11] Deppe M, Knecht S, Papke K, et al. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:263–8.
- [12] Haag A, Preibisch C, Sure U, et al. Right hemispheric language dominance in a right-handed male with a right frontal tumor shown by functional transcranial Doppler sonography. *Epilepsy Behav* 2006;8:336–40.
- [13] Knecht S, Drager B, Deppe M, et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain* 2000;123(Pt. 12):2512–8.
- [14] Knecht S, Deppe M, Drager B, et al. Language lateralization in healthy right-handers. *Brain* 2000;123(Pt. 1):74–81.
- [15] Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, et al. Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 2003;61:699–701.
- [16] Janszky J, Jokeit H, Kontopoulou K, et al. Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005;46:244–50.
- [17] Knecht S. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain* 2004;127(Pt. 6):1217–8.
- [18] Liegeois F, Connelly A, Cross JH, et al. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004;127(Pt. 6):1229–36.